

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 219**

51 Int. Cl.:

C07H 17/02	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)
A61K 31/7056	(2006.01)	A61P 19/06	(2006.01)
A61K 31/706	(2006.01)	A61P 25/02	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 27/12	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 7/10	(2006.01)		
A61P 9/04	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2005 E 05720416 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1724278**

54 Título: **Derivados de anillo condensado nitrogenados, composiciones medicinales que contienen los derivados y uso de los mismos como fármacos**

30 Prioridad:

04.03.2004 JP 2004061426

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

16.06.2014

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**FUSHIMI, NOBUHIKO;
TERANISHI, HIROTAKA;
SHIMIZU, KAZUO;
YONEKUBO, SHIGERU;
ITO, FUMIAKI y
ISAJI, MASAYUKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 468 219 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de anillo condensado nitrogenados, composiciones medicinales que contienen los derivados y uso de los mismos como fármacos

5

Campo de la técnica

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

10

Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno que tienen una actividad inhibitora del SGLT humano, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o profármacos de los mismos que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad con hiperglucemia tal como la diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas u obesidad, las composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y los usos farmacéuticos de las mismas.

15

Técnica antecedente

La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida con antecedentes de un cambio en los hábitos alimentarios y la falta de ejercicio. Por consiguiente, se han desarrollado dietas y terapias de ejercicio en pacientes con diabetes. Es más, cuando son difíciles su control suficiente y el cumplimiento continuo, se lleva a cabo simultáneamente con el tratamiento con fármacos. Además, se ha confirmado por ensayos clínicos a gran escala que es necesario practicar un estricto control a largo plazo del nivel de azúcar en la sangre así como prevenir a los pacientes con diabetes de que pueden ocurrir y avanzar complicaciones diabéticas aun recibiendo el tratamiento (por ejemplo, véanse las siguientes Referencias 1 y 2). Además, muchos estudios epidemiológicos de tolerancia a la glucosa alterada y macroangiopatía muestran esa tolerancia a la glucosa alterada como el tipo límite, siendo también un factor de riesgo de macroangiopatía como de diabetes. Por lo tanto las necesidades de mejorar la hiperglucemia postprandial se han puesto en el punto de mira (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 3).

20

25

30

En años recientes, el desarrollo de distintos agentes antidiabéticos ha ido progresando con el antecedente del rápido aumento de pacientes con diabetes. Por ejemplo, se han empleado agentes antidiabéticos tales como las biguanidas, sulfonilureas, potenciadores de la sensibilidad a la insulina, inhibidores de la α -glucosidasa y similares. Sin embargo, las biguanidas y sulfonilureas muestran ocasionalmente efectos secundarios tales como acidosis láctica e hipoglucemia, respectivamente. Los potenciadores de la sensibilidad a la insulina muestran ocasionalmente efectos secundarios tales como edema, y están relacionados con aumento de la obesidad. Además, los inhibidores de la α -glucosidasa, que retardan la digestión y absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado, se utilizan para mejorar la hiperglucemia posprandial. También se ha informado de que la acarbosa, uno de los inhibidores de α -glucosidasa, tienen un efecto de prevención o retraso de la incidencia de diabetes al aplicarse a pacientes con tolerancia a la glucosa alterada (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 4). Sin embargo, dado que los inhibidores de la α -glucosidasa no afectan a los niveles elevados de glucosa por ingestión de un monosacárido de la glucosa (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 5), con el cambio recientemente de las composiciones de azúcares en las comidas, son deseables actividades con un intervalo más amplio de inhibición de la absorción de hidratos de carbono.

35

40

45

En años recientes, han progresado la investigación y el desarrollo de nuevos tipos de agentes antidiabéticos que promueven la excreción de glucosa urinaria y disminuyen el nivel de glucosa en la sangre evitando la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 6). Además, se ha informado de que el SGLT2 (transportador 2 de la glucosa dependiente del 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 (por ejemplo, véase la siguiente Referencia 7). En consecuencia, inhibiendo la actividad de un SGLT2 humano se evita la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón, promoviendo posteriormente la excreción del exceso de glucosa por medio de la orina, y normaliza el nivel de glucosa en la sangre. Además, como tales agentes para promover la excreción de la glucosa urinaria excretan el exceso de glucosa por medio de la orina y en consecuencia la acumulación de glucosa en el cuerpo desciende, se espera que tengan un efecto preventivo o de alivio sobre la obesidad y un efecto diurético. Además, los agentes se consideran útiles para varias enfermedades relacionadas que acompañan el progreso de la diabetes u obesidad debida a hiperglucemia.

50

55

Además, se ha sabido que el SGLT1, transportador de glucosa 1 dependiente del sodio, que existe en el intestino delgado, controla la absorción de hidratos de carbono. También se ha informado que se produce insuficiencia de absorción de glucosa y galactosa en pacientes con disfunción debida a anomalías congénitas del SGLT1 humano (por ejemplo, véanse las siguientes Referencias 8-10). Además, se ha confirmado que el SGLT1 está implicado en la absorción de glucosa y galactosa (por ejemplo, véanse las Referencias 11 y 12). Además, se ha confirmado que el ARNm y la proteína de SGLT1 aumentan y la absorción de glucosas se acelera en ratas OLETF y ratas con síntomas de diabetes inducidos por estreptozocina (por ejemplo, véanse las siguientes Referencias 13 y 14). Generalmente en pacientes con diabetes, la digestión y absorción de hidratos de carbono están aumentadas

60

65

(por ejemplo, véase la siguiente Referencia 15). Por lo tanto, bloqueando la actividad de un SGLT1 humano se inhibe la absorción de hidratos de carbono tales como glucosa en el intestino delgado, por lo que se puede prevenir el aumento del nivel de azúcar en la sangre.

5 Por lo tanto, es deseable el rápido desarrollo de agentes antidiabéticos con nuevos mecanismos de acción, que tengan una actividad de inhibición en el SGLT humano, para mejorar o resolver los problemas mencionados anteriormente.

10 Los derivados heterocíclicos condensados proporcionados en la presente invención son compuestos completamente nuevos. No se ha informado aún de que estos derivados tengan actividades inhibitoras sobre SGLT1 y/o SGLT2 y que inhiban la absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado, o que sean agentes útiles para inhibir la reabsorción del exceso de glucosa en el riñón.

15 Referencia 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N. Engl. J. Med., 1993.9, Vol. 329, N° 14, pp.977-986;
 Referencia 2: UK Prospective Diabetes Study Group, Lancet, 1998.9, Vol. 352, N° 9131, pp.837-853;
 Referencia 3: Makoto TOMINAGA, Endocrinology & Diabetology, 2001.11, Vol. 13, N° 5, pp.534-542;
 Referencia 4: Jean-Louis Chiasson y 5 personas más, Lancet, 2002. 6, Vol.359, N° 9323, pp.2072-2077;
 20 Referencia 5: Hiroyuki ODAKA y 3 personas más, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science, 1992, Vol. 45, p.27;
 Referencia 6: Luciano Rossetti y 4 personas más, J. Clin. Invest., 1987.5, Vol. 79, pp.1510-1515;
 Referencia 7: Yoshikatsu Kanai y 4 personas más, J. Clin. Invest., 1994.1, Vol. 93, pp.397-404;
 Referencia 8: Tadao BABA y 1 persona, Supplementary volume of Nippon Rinsho, Ryoikibetsu Shokogun, 1998, N° 19, pp.552-554;
 25 Referencia 9: Michihiro KASAHARA y 2 personas más, Saishin Igaku, 1996.1, Vol. 51, N° 1, pp.84-90;
 Referencia 10: Tomofusa TSUCHIYA y 1 persona, Nippon Rinsho, 1997.8, Vol. 55, N° 8, pp.2131-2139;
 Referencia 11: Yoshikatsu KANAI, Kidney and Dialysis, 1998.12, Vol. 45, edición extra, pp.232-237;
 Referencia 12: E. Turk y 4 personas más, Nature, 1991.3, Vol. 350, pp.354-356;
 Referencia 13: Y. Fujita y 5 personas más, Diabetologia, 1998, Vol. 41, pp.1459-1466;
 30 Referencia 14: J. Dyer y 5 personas más, Biochemical Society Transactions, 1997, Vol. 25, p.479S;
 Referencia 15: J. Dyer y 4 personas más, American Journal of Physiology, 2002.2, Vol. 282, N° 2, pp.G241-G248

35 El documento WO 2004/087727 desvela derivados heterocíclicos condensados con una excelente actividad contra el SGLT humano. Son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades atribuidas a hiperglucemia.

El documento WO 2004/113359 desvela derivados del pirazol capaces de suprimir el SGLT inhibiendo su actividad. Los derivados del pirazol son útiles como agentes preventivos, inhibidores del proceso o terapéuticos para enfermedades atribuidas al exceso de reabsorción de al menos un hidrato de carbono seleccionado de entre glucosa, fructosa, y manosa.

40 El documento JP 2003 012686 desvela derivados del pirazol que son útiles como agentes para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes.

45 **Divulgación de la invención**

Los presentes inventores han estudiado con seriedad para encontrar compuestos que tengan actividad inhibitora sobre el SGLT1 humano. Como resultado, han descubierto que ciertos derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representados por la siguiente fórmula general (I) muestran una actividad inhibitora sobre el SGLT1 y/o SGLT2 humanos y son excelentes agentes que tienen una actividad inhibitora sobre el aumento del nivel de glucosa en la sangre o disminuyen el nivel de glucosa en la sangre como se muestra posteriormente, formando de esta manera la base de la presente invención.

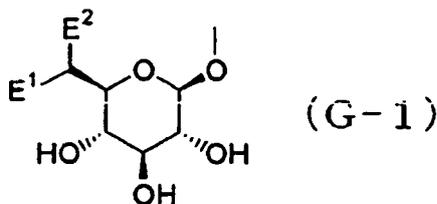
50 La presente invención proporciona nuevos compuestos que muestran una actividad inhibitora sobre el SGLT humano, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y usos farmacéuticos de las mismas.

55 Ciertamente, la presente invención se refiere a

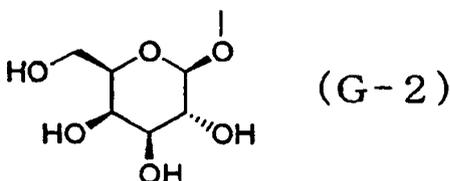
[1] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula general (I):

tener cualquiera de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β ;
 o R^E y R^F se unen juntos para formar un grupo etileno;
 o R^F y R^G se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que
 puede tener un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

5 Y representa CH o N;
 Q representa -alquileo C₁₋₆-, -alquenileno C₂₋₆-, -alquinileno C₂₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-, -alquileo C₁₋₆-S-, -O-
 alquileo C₁₋₆-, -S-alquileo C₁₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆-, -alquileo C₁₋₆-S-alquileo C₁₋₆-, -CON(R⁷)-,
 -N(R⁷)CO-, -alquileo C₁₋₆-CON(R⁷)- o -CON(R⁷)-alquileo C₁₋₆-;
 10 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; el anillo A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ o un
 grupo heteroarilo;
 G representa un grupo representado por una fórmula:



o una fórmula:



15 E¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxilo;
 E² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo;
 [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 alcoxycarbonil C₂₋₇(alquilo C₁₋₆),
 20 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)amino, un grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
 un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ sulfonilamino(alquilo C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo
 alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^H)R^I
 [grupo de sustituyentes β]
 25 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un
 grupo halo (alcoxi C₁₋₆), un grupo halo(alquiltio C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alcoxi C₁₋₆), un grupo hidroxilo(alquiltio
 C₁₋₆), un grupo amino(alcoxi C₁₋₆), un grupo amino(alquiltio C₁₋₆), un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆) amino, un
 grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆)
 30 ureido, un grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]ureido, un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆)sulfamida, un grupo
 mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]-sulfamida, un grupo acilamino C₂₋₇, un grupo amino (acil C₂₋₇ amino), un grupo
 alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo carbamoilo(alquilsulfonilamino C₁₋₆), un grupo
 carboxi, un grupo alcoxi C₂₋₇-carbonilo, -CON(R^H)R^I, y cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a
 (xxxviii) que pueden tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α
 anterior en el anillo;
 35 (xxxvii) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxxviii) aril C₆₋₁₀-O-, (xxxix) un grupo aril C₆₋₁₀ (alcoxi C₁₋₆), (xxxx) un grupo aril
 C₆₋₁₀ (alquiltio C₁₋₆), (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxii) heteroarilo-O-, (xxxiii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
 (xxxiv) cicloalquilo C₃₋₇-O-, (xxxv) un grupo heterocicloalquilo, (xxxvi) heterocicloalquilo-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 puede tener
 40 cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes γ ;
 o ambos de R^H y R^I se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico
 alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de
 sustituyentes δ ;
 [grupo de sustituyentes γ]
 45 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 (alquilo C₁₋₆)amino, un grupo mono
 o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)] amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆) ureido, un
 grupo mono o di [hidroxilo (alquilo C₁₋₆)] ureido, un grupo mono o di(alquilo 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
 50 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]

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), 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)amino, un grupo mono o di[hidroxilo(alquilo C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^J)R^K

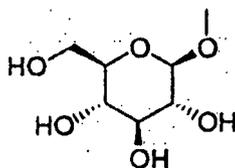
R^J y R^K representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquilo C₁₋₆) amino, un grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ y un grupo carbamoilo;

o ambos de R^J y R^K se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquilo 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) y un grupo carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

[2] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el punto [1] anterior, donde Q representa un grupo etileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[3] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el punto [1] anterior, donde Q representa un grupo metileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[4] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [3] anteriores, donde G representa un grupo representado por la fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[5] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, donde 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;

[6] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el punto [5] anterior, donde el anillo A representa un anillo de benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[7] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el punto [5] anterior, donde el anillo A representa un anillo de piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[8] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el punto [5] anterior, donde R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o -U^a-V^a-W^a-N(R^{6a})-Z^{2a}-; U^a representa -O- o un enlace sencillo, y con la condición de que al menos uno de V^a y W^a no represente un enlace sencillo cuando U^a representa -O-; V^a representa un grupo alquilenilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆ o un enlace sencillo; W^a representa -CO- o un enlace sencillo; Z^{2a} representa un átomo de hidrógeno, -R^{Aa}, -CON(R^C)R^D, o -C(=NR^E)N(R^F)R^G; R^{6a} y R^{Aa} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 5 grupos seleccionados entre grupo de sustituyentes β; R^E, R^F y R^G tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, R^C, R^D y el grupo de sustituyentes β son como se definen en la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

[9] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el punto [5] u [8] anteriores, donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), o -J^a-CONH₂; J^a representa un grupo alquilenilo C₁₋₆; R² representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

[10] una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [9] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[11] una composición farmacéutica como se describe en el punto [10] anterior, en donde la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida;

[12] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se describe en cualquiera de los puntos [1] a [9] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de hiperglucemia posprandial.

5 [13] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con los puntos [1] a [9] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia;

10 [14] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con el punto [13], en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consisten en diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo lipídico, aterosclerosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia y gota;

15 [15] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se describe en cualquiera de los puntos [1] a [9], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del avance de la tolerancia a la glucosa alterada a diabetes en un sujeto;

20 [16] una composición como se describe en el punto [10] anterior, que además comprende al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiró-inositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico β 3, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico α 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario;

50 [17] (A) un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se describe en cualquiera de los puntos [1] a [9], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiró-inositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la

hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico $\beta 3$, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para su uso en la inhibición de la hiperglucemia posprandial;

[18] (A) un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se describe en cualquiera de los puntos [1] a [9], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiró-inositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico $\beta 3$, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

[19] (A) un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se describe en cualquiera de los puntos [1] a [9], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiró-inositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico $\beta 3$, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor

de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para su uso en la inhibición del avance de la tolerancia a la glucosa alterada a diabetes en un sujeto.

En la presente invención, la expresión "grupo alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como 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 y 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, tales como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo propileno y un grupo 1,1-dimetiletieno; y la expresión "grupo alquileo C₁₋₄" o "-alquileo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo propileno y un grupo 1,1-dimetiletieno. La expresión "grupo hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo hidroxilo; la expresión "grupo dihidroxialquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por dos grupos hidroxilo, tales como un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 1,3-dihidroxio-2-propilo o similares; la expresión "grupo amino (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo amino, tal como un grupo aminometilo y un grupo 2-aminoetilo; y la expresión "grupo carboxialquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo carboxilo.

La expresión "grupo alcoxilquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como 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 y un grupo hexiloxi; la expresión "grupo hidroxialcoxilquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alcoxilquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo hidroxilo; la expresión "grupo carboxialcoxilquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alcoxilquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo carboxilo; la expresión "grupo amino (alcoxilquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxilquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo amino; y la expresión "grupo alquilquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo alquilquilo C₁₋₆ anterior. La expresión "grupo alquilquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como 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 y un grupo hexiltio; la expresión "grupo hidroxialquilquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo hidroxilo; la expresión "grupo carboxialquilquilo C₁₋₆" se refiere al grupo alquilquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo carboxilo; y la expresión "grupo amino (alquilquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilquilo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo amino.

La expresión "grupo alquencilquilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo y un grupo 2-metilalilo; la expresión "grupo alquencilquilo C₂₋₆" o "-alquencilquilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo vinileno o un grupo propenileno; la expresión "grupo alquencilquilo C₂₋₄" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tales como un grupo vinileno o un grupo propenileno; la expresión "grupo hidroxialquencilquilo C₂₋₆" se refiere al grupo alquencilquilo C₂₋₆ anterior sustituido por un grupo hidroxilo; la expresión "grupo carboxialquencilquilo C₂₋₆" se refiere al grupo alquencilquilo C₂₋₆ anterior sustituido por un grupo carboxilo; la expresión "grupo alquencilquilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo viniloxi, un grupo aliloxi, un grupo 1-propeniloxi, un grupo isopropeniloxi, un grupo 1-buteniloxi, un grupo 2-buteniloxi y un grupo 2-metilaliloxi; la expresión "grupo alquencilquilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo viniltio, un grupo aliltio, un grupo 1-propeniltio, un grupo isopropeniltio, un grupo 1-buteniltio, un grupo 2-buteniltio y un grupo 2-metilaliltio; la expresión "grupo alquencilquilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo etinilo o un grupo 2-propinilo; y la expresión "grupo -alquencilquilo C₂₋₆" se refiere a un grupo alquencilquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo etinileno o un grupo propinileno.

La expresión "grupo mono o di (alquilquilo C₁₋₆) amino" se refiere a un grupo amino mono-sustituido por el grupo alquilo C₁₋₆ anterior o di-sustituido por los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente; la expresión "grupo mono o di[hidroxialquilo C₁₋₆] amino" se refiere a un grupo amino mono-sustituido por el grupo hidroxialquilo C₁₋₆ anterior o di-sustituido por cualquiera de los grupos hidroxialquilo C₁₋₆ anteriores; la expresión "grupo mono o di (alquilquilo C₁₋₆) ureido" se refiere a un grupo ureido mono-sustituido por el grupo alquilo C₁₋₆ anterior o

di-sustituido por cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriores; la expresión "grupo mono o di[hidroxi (alquil C₁₋₆)] ureido" se refiere a un grupo ureido mono-sustituido por el grupo hidroxilo (alquilo C₁₋₆) anterior o di-sustituido por cualquiera de los grupos hidroxilo (alquilo C₁₋₆) anteriores; la expresión "grupo mono o di (alquil C₁₋₆)sulfamida" se refiere a un grupo sulfamida mono-sustituido por el grupo alquilo C₁₋₆ anterior o di-sustituido por cualquiera de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriores; la expresión "grupo mono o di[hidroxi (alquil C₁₋₆)] sulfamida" se refiere a un grupo sulfamida mono-sustituido por el grupo hidroxilo (alquilo C₁₋₆) anterior o di-sustituido por cualquiera de los grupos hidroxilo (alquilo C₁₋₆) anteriores; 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, tales como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo y un grupo hexanoilo; la expresión "grupo acilamino C₂₋₇" se refiere a un grupo amino sustituido por el grupo acilo C₂₋₇ anterior; y la expresión "grupo amino (acilamino C₂₋₇)" se refiere al grupo acilamino C₂₋₇ anterior sustituido por un grupo amino, tal como un grupo 2-aminoacetilamino o un grupo 3-aminopropionilamino. La expresión "grupo alquilsulfínico C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilsulfínico de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como un grupo metilsulfínico o un grupo etilsulfínico; 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, tales como un grupo metanosulfonilo o un grupo etanosulfonilo; la expresión "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo amino sustituido por el grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ anterior; la expresión "grupo carbamoilo (alquilsulfonilamino C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ sustituido por un grupo carbamoilo, tal como un grupo carbamoilmetanosulfonilamino; y la expresión "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por 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 por 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 por 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 por 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, tales como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxi-carbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutioxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo pentioxycarbonilo, un grupo isopentioxycarbonilo, un grupo neopentiloxi-carbonilo, un grupo terc-pentioxycarbonilo y un grupo hexioxycarbonilo; la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇ (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇ (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇ (alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior; y la expresión "grupo alcoxycarbonil C₂₋₇ (alquenilo C₂₋₆)" se refiere al grupo alquenilo C₂₋₆ anterior sustituido por el grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior.

La expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₇" o "cicloalquil C₃₋₇" se refiere a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo; la expresión "grupo cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior; la expresión "grupo cicloalquil C₃₋₇ (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior; y la expresión "grupo cicloalquil C₃₋₇ (alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior. La expresión "grupo heterocicloalquilo" o "heterocicloalquil-" se refiere a un grupo heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros que contiene cualquiera de 1 ó 2 heteroátomos en el anillo distintos de la posición de unión seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, que se obtiene a partir de morfolina, tiomorfolina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolina, piperidina, piperazina, pirazolidina, pirrolina o imidazolina, o un grupo heterocíclico alifático de 5 ó 6 miembros que contiene cualquiera de 1 ó 2 heteroátomos en el anillo distintos de la posición de unión seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, condensados con un anillo de 6 miembros que se obtiene a partir de indolina, isoindolina, tetrahydroindolina, tetrahydroisoindolina, hexahydroindolina o hexahydroisoindolina. La expresión "grupo heterocicloalquil (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo heterocicloalquilo anterior; la expresión "grupo heterocicloalquil (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo heterocicloalquilo anterior; y la expresión "grupo heterocicloalquil (alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo heterocicloalquilo anterior.

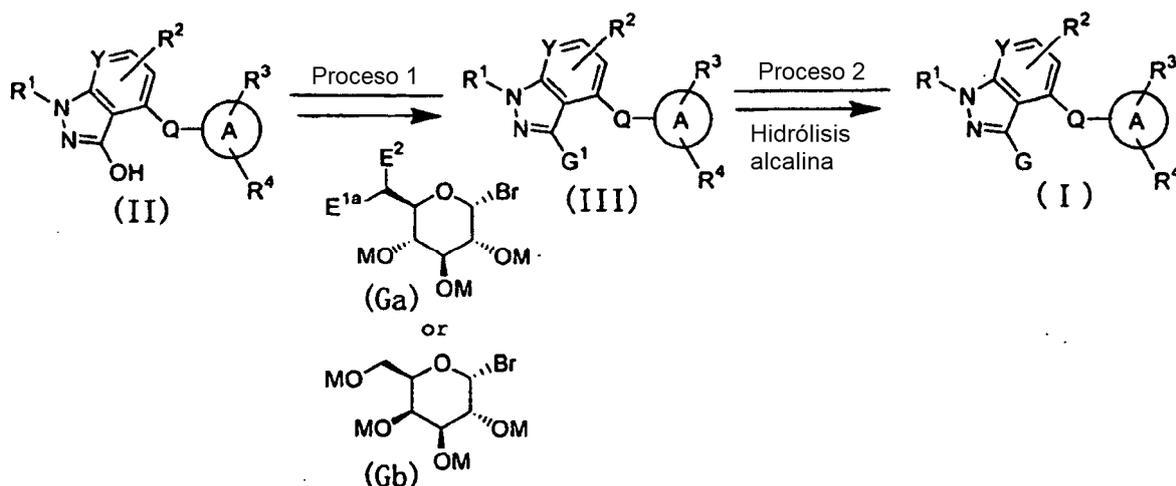
La expresión "grupo arilo C₆₋₁₀" o "aril C₆₋₁₀" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico aromático que tiene 6 ó 10 átomos de carbono, tales como un grupo fenilo o un grupo naftilo; la expresión "grupo aril C₆₋₁₀ (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior; la expresión "grupo aril C₆₋₁₀ (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo arilo C₆₋₁₀ anterior; y la expresión "grupo aril C₆₋₁₀ (alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido por 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 un grupo bencenosulfonilamino o similar; la expresión "grupo aril C₆₋₁₀ (alcoxycarbonilo C₂₋₇)" se refiere al grupo alcoxycarbonilo C₂₋₇ anterior sustituido por 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 en el anillo distintos de la posición de unión seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, que se obtiene a partir de tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, tiofeno,

imidazol, pirazol, oxadiazol, tiodiazol, tetrazol o furazan, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos en el anillo distintos de la posición de unión seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno condensado con un anillo aromático de 6 miembros, que se obtiene a partir de indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzooxazol, benzotiazol, indazol, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, indolizina, naftiridina o piperidina. La expresión "grupo heteroaril(alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo heteroarilo anterior; la expresión "grupo heteroaril (alcoxi C₁₋₆)" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo heteroarilo anterior; y la expresión "grupo heteroaril (alquiltio C₁₋₆)" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido por 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 en el anillo distinto del átomo de nitrógeno en la posición de unión seleccionado entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como 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 unión, tal como un grupo 1-imidazolilo, un grupo 1-pirrolilo, un grupo pirazolilo o un grupo 1-tetrazolilo; la expresión "grupo amino (alquilo C₁₋₆) cíclico aromático" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo amino cíclico aromático anterior; la expresión "grupo amino (alcoxi C₁₋₆) cíclico aromático" se refiere al grupo alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo amino cíclico aromático anterior; y la expresión "grupo amino(alquiltio C₁₋₆) cíclico aromático" se refiere al grupo alquiltio C₁₋₆ anterior sustituido por el grupo amino cíclico aromático anterior.

La expresión "grupo hidroxiprotector" se refiere a un grupo protector hidroxil usado en la síntesis orgánica general tal como 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 aminoprotector" se refiere a un grupo amino-protector usado en la síntesis orgánica general tal como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo; y la expresión "grupo carboxiprotector" se refiere a un grupo carboxi-protector usado en la síntesis orgánica general tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo alilo. Además, en el sustituyente Q, el enlace de la izquierda se refiere a un enlace unido a un anillo condensado que contiene nitrógeno y el enlace de la derecha se refiere a un enlace unido a un anillo A.

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 descritos en la bibliografía o procedimientos análogos de los mismos.



En la fórmula, G¹ representa el G anterior donde un grupo hidroxil se protege por M; M representa un grupo protector hidroxil, tal como un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo o similares; E^{1a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxil protegido por M; E^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo protegido por M; y R¹ a R⁴, G, Q, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y con la condición de que en el caso de que haya un grupo hidroxil, un grupo amino y/o un grupo carboxil en cada compuesto, pueda usarse adecuadamente un compuesto que tenga un grupo protector.

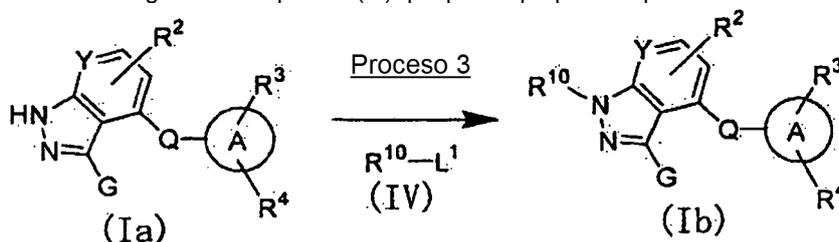
Proceso 1

Un compuesto glicosilado representado por la fórmula general anterior (III) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (II) a glicosilación usando un donante de azúcar representado por la fórmula general anterior (Ga) o (Gb), tal como acetobromo- α -D-glucosa, acetobromo- α -D-galactasa, 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, bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-galactopiranosilo o similares, en presencia de una sal de plata, tal como carbonato de plata, o óxido de plata o una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de benciltri(n-butil)amonio, bromuro de benciltri(n-butil)-amonio o hidrogenosulfato de tetra(n-butil) amonio en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, benzotrifluoruro, agua y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 2

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto glicosilado representado por la fórmula general anterior (III) a hidrólisis alcalina para retirar un grupo protegido. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y un disolvente mixto de los mismos. Como una sustancia básica, por ejemplo, puede usarse hidróxido sódico, hidróxido de litio, metóxido sódico o etóxido sódico. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, también puede prepararse un compuesto donde R^1 representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno de acuerdo con el siguiente proceso 3 usando el siguiente compuesto (Ia) que puede prepararse por el método anterior:



En la fórmula, R^{10} representa R^1 excepto para un átomo de hidrógeno; L^1 representa un grupo saliente, tal como un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesiloxi, un grupo tosiloxi o similares; R^2 a R^4 , G, Q, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

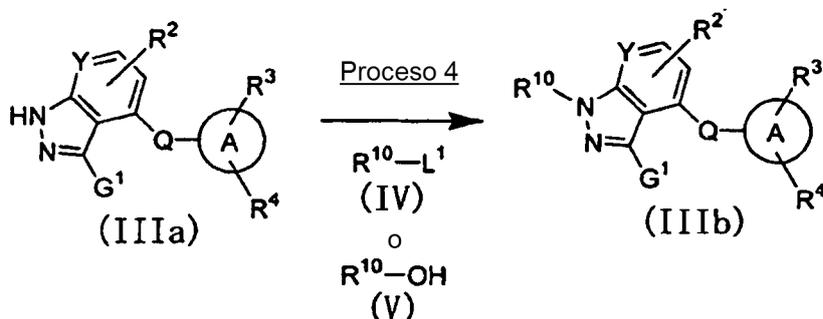
Proceso 3

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ia) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (Ia) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o similares en presencia o ausencia de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetona, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano y 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 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, un compuesto que tiene una cadena alifática insaturada puede convertirse en un compuesto correspondiente que tiene una cadena alifática saturada representada por la fórmula general anterior (I) mediante hidrogenación catalítica para reducir el doble enlace o triple enlace usando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. Como el disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Los materiales de partida usados en los métodos de fabricación anteriores pueden prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía o procedimientos análogos de los mismos. Además, de los compuestos

representados por la fórmula anterior (III), un compuesto donde R^1 representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno también puede prepararse usando el siguiente compuesto (IIIa) que puede prepararse por el método anterior de acuerdo con el siguiente Proceso 4.

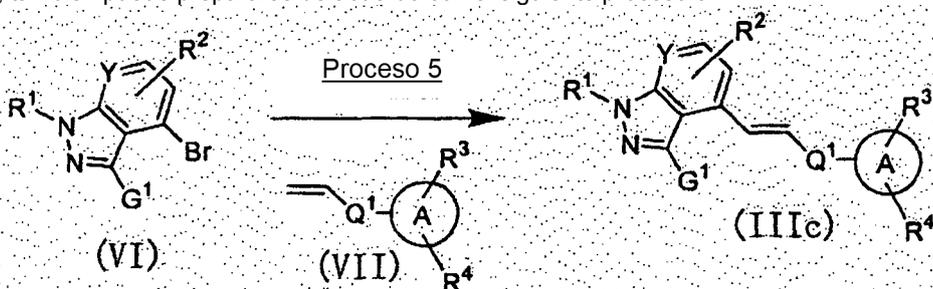


- 5 En la fórmula, R^2 a R^4 , R^{10} , G^1 , L^1 , Q , Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 4

- 10 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIb) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIa) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o similares, en presencia o ausencia de un yoduro sódico en un disolvente inerte, o 2) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (V) en presencia de un reactivo tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o similares, y trifetilfosfina en un disolvente inerte. Como el disolvente usado en la reacción 1), por ejemplo, puede ilustrarse acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano y un disolvente mixto de los mismos. En la reacción 1), 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 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.
- 15
- 20
- 25 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), un compuesto que tiene una cadena alifática insaturada puede convertirse en un compuesto correspondiente que tiene una cadena alifática saturada representada por la fórmula general anterior (III) por hidrogenación catalítica para reducir el doble enlace o triple enlace usando un catalizador de paladio, tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. Como el disolvente usado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahydrofurano, ácido acético y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.
- 30

- 35 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), el siguiente compuesto (IIIc), donde Q tiene un grupo vinileno, también puede prepararse de acuerdo con el siguiente proceso 5:



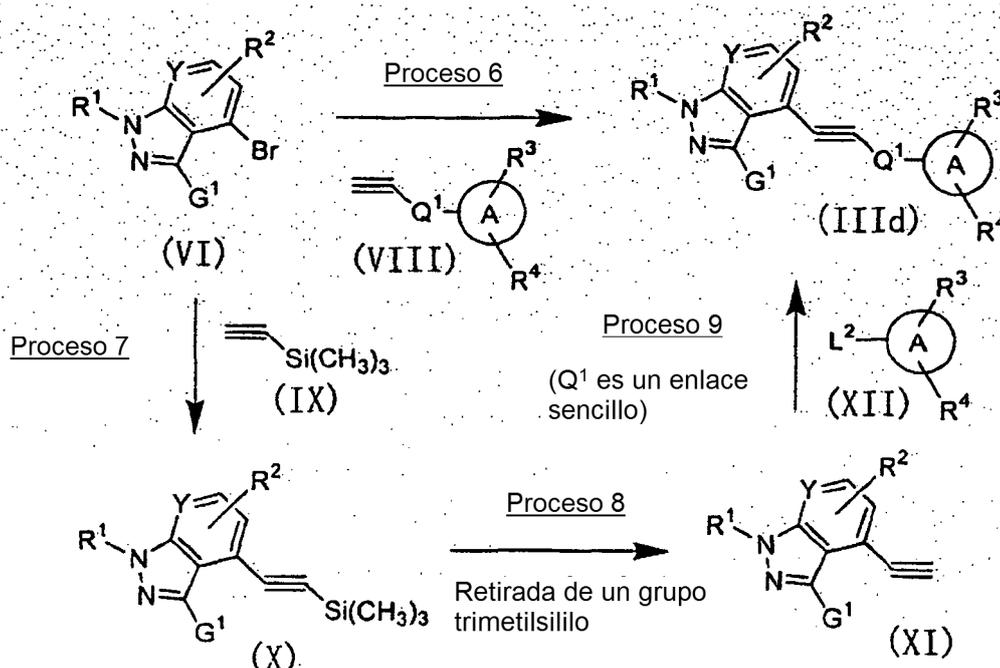
- 40 En la fórmula, Q^1 representa un enlace sencillo, -alquileo C_{1-4} -, -alquileo C_{1-4} -O-, -alquileo C_{1-4} -S-, -alquileo C_{1-4} -O-alquileo C_{1-6} - o -alquileo C_{1-4} -S-alquileo C_{1-6} -; y R^1 a R^4 , G^1 , Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 5

- 45 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIc) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VI) a reacción de Heck con un derivado de olefina representado por la

fórmula general anterior (VII) usando un catalizador de paladio tal como 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, tal como tris (2-metilfenil) fosfina o trifenilfosfina en presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o fluoruro de cesio en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), el siguiente compuesto (IIIId), donde Q tiene un grupo etileno, también puede prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 6 ó 7 a 9:



En la fórmula, L² representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonilo o similares; y R¹ a R⁴, G¹, Q¹, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 6

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIId) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VI) a una reacción de Sonogashira con un derivado de acetileno representado por la fórmula general anterior (VIII) usando un catalizador de paladio tal como 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, tal como tris (2-metilfenil)fosfina o trifenilo fosfina en presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o fluoruro de cesio y yoduro de cobre (I) en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 7

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (X) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VI) a reacción de Sonogashira con un derivado de acetileno representado por la fórmula general anterior (IX) usando un catalizador de paladio tal como 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, tal como tris (2-metilfenil) fosfina o trifenilfosfina en presencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o fluoruro de cesio y yoduro de cobre (I) en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la

temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

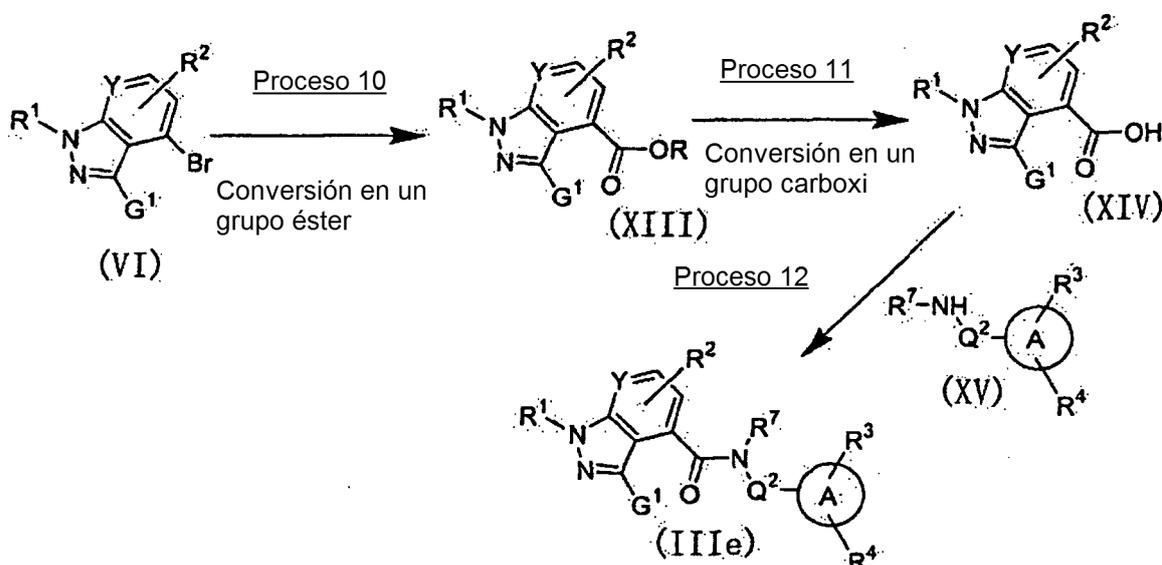
Proceso 8

5 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) puede prepararse tratando un compuesto representado por la fórmula general anterior (X) con un reactivo tal como fluoruro de tetra (n-butil) amonio o hidrogenofluoruro de piridinio y eliminando el grupo trimetilsililo en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 9

15 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III_d), donde Q¹ representa un enlace sencillo puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XI) a una reacción de Sonogashira usando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XII) en presencia de un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono, acetato de paladio, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenoacetona paladio, dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio o similares, y una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o fluoruro de cesio en presencia o ausencia de un ligando, tal como tris (2-metilfenil) fosfina, trifenilfosfina o similares en presencia de yoduro de cobre (I) en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), el siguiente compuesto (III_e), donde Q tiene un grupo amida, también puede prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 10 a 12:



30 En la fórmula, R representa un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo bencilo; Q² representa un enlace sencillo o -alquileo C₁₋₆; y R¹ a R⁴, R⁷, G¹, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 10

35 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIII) puede prepararse tratando un compuesto representado por la fórmula general anterior (VI) en presencia de un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono, acetato de paladio, *tetraquis*-(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenoacetona paladio o dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio, y una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o fluoruro de cesio en presencia o ausencia de un ligando, tal como 1,3-bis (difenil-fosfino)propano o tris(2-metilfenil)fosfina, trifenilfosfina en un disolvente inerte en una atmósfera de monóxido de carbono. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, bencilo alcohol y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

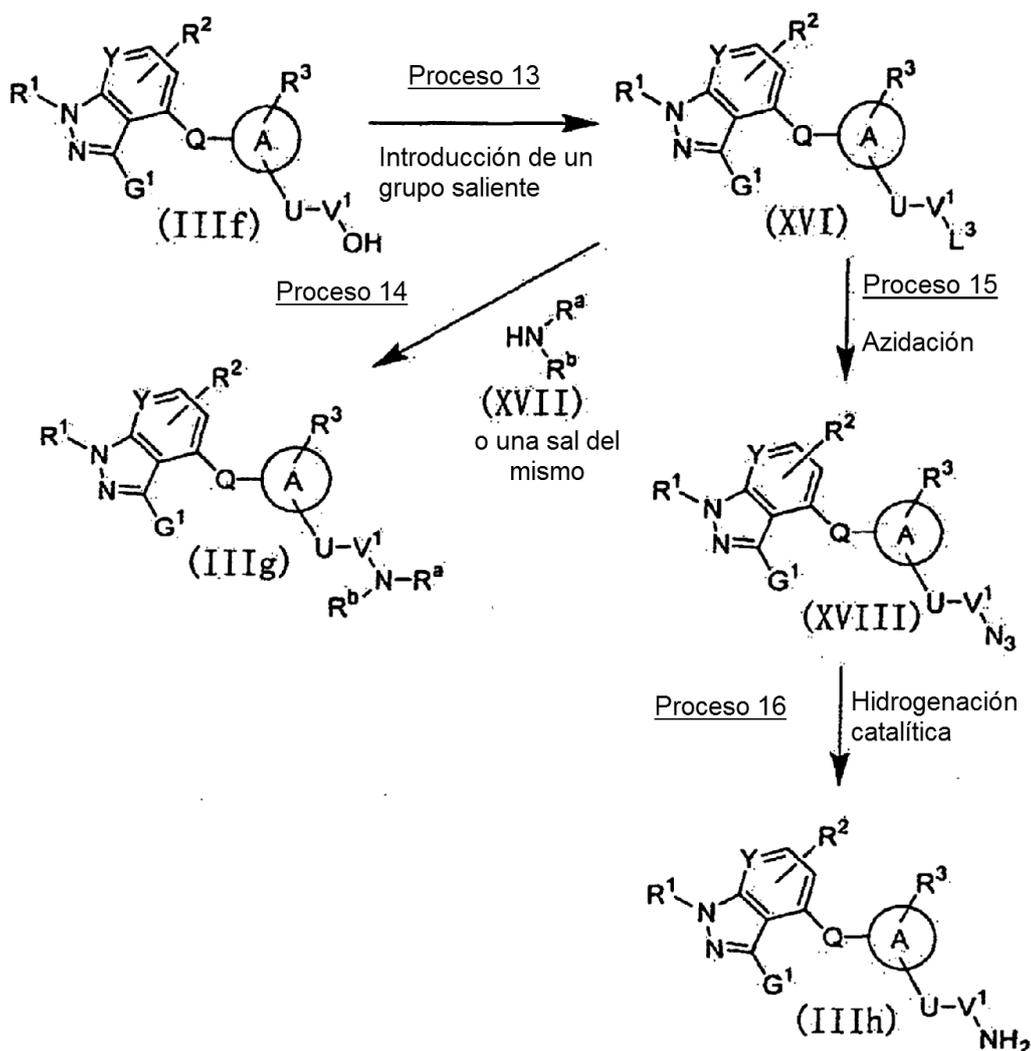
Proceso 11

5 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIII) 1) a hidrólisis alcalina usando una sustancia básica, tal como hidróxido sódico, o 2) a hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. Como el disolvente usado en la reacción 1), por ejemplo, puede ilustrarse agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y un disolvente mixto de los mismos. En la reacción 1), 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados. Como el disolvente
10 usado en la reacción 2), por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético y un disolvente mixto de los mismos. En la reacción 2), 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

15 Proceso 12

20 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIe) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIV) a condensación usando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XV) en presencia de un agente de condensación, tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o dicitohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano y 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 a un material de partida, disolvente y
25 temperatura de la reacción usados.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), los siguientes compuestos (IIIg) y (IIIh), donde R⁴ representa el siguiente sustituyente, también pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 13 a 16:



En la fórmula, uno de R^a y R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener cualquiera de 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes β anterior, y el otro representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener cualquiera de 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes β anterior; L^3 representa un grupo saliente, tal como un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi; V^1 representa un grupo alquilenos C_{1-6} o un grupo alquilenos C_{2-6} ; y R^1 a R^3 , G^1 , Q , U , Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 13

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (III f) a la introducción de un grupo saliente en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropil-etilamina usando un cloruro de ácido tal como cloruro de mesilo o cloruro de tosilo en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, piridina y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 14

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III g) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) a condensación con un compuesto de amina representado por la fórmula general anterior (XVII) o una sal del mismo en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropil-etilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-en, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, carbonato potásico o carbonato de cesio, añadiendo opcionalmente yoduro sódico, en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días,

variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

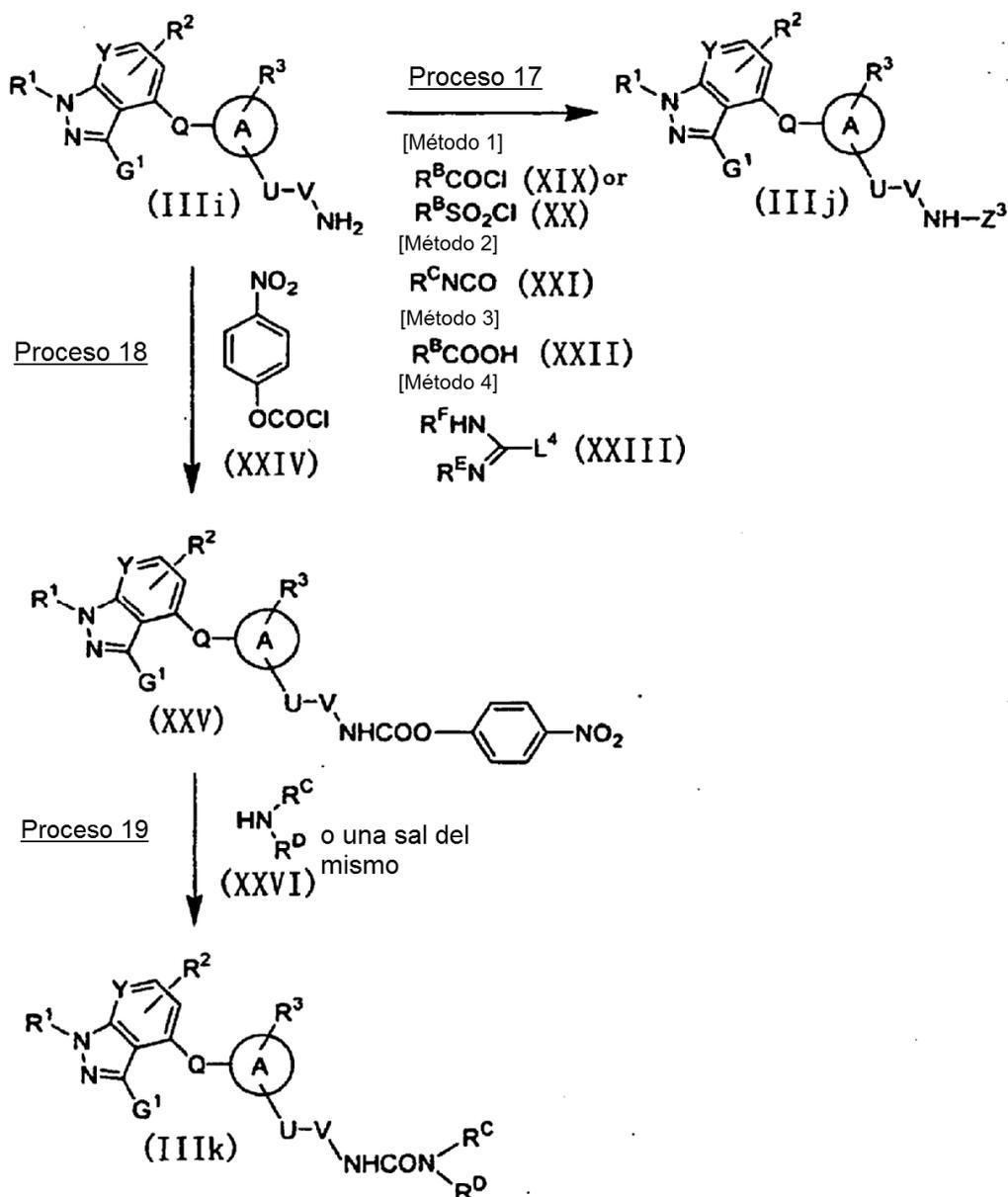
Proceso 15

- 5 Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI) a azidación usando un reactivo de azidación tal como azida sódica en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilimidazolidinona y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 16

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

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), los siguientes compuestos (IIIj) y (IIIk), donde R⁴ representa el siguiente sustituyente, también pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 17 ó 18 a 19:



En la fórmula, L^4 representa un grupo saliente, tal como un grupo pirazolilo, un grupo metililo, un grupo benzoriazolilo o similares; Z^3 representa COR^{B} , $\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$, CONHR^{C} , $\text{C}(\text{=NR}^{\text{E}})\text{NHR}^{\text{F}}$; y R^1 a R^3 , R^{B} , R^{C} , R^{D} , R^{E} , R^{F} , G^1 , Q , U , V , Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

Proceso 17

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIj) puede prepararse a partir de un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIi) por tratamiento de acuerdo con los siguientes métodos 1 a 4.

10

<Método 1>

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

15

<Método 2>

20

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIi) se deja reaccionar con un compuesto de isocianato representado por la fórmula general anterior (XXI) en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, *N,N*-

diisopropiletilamina, piridina, o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en en un disolvente inerte tal como diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, piridina, acetonitrilo, tolueno o un disolvente mixto de los mismos normalmente a 0 °C a la temperatura de reflujo normalmente durante 30 minutos a 1 día.

5 <Método 3>

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIi) se deja reaccionar con un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general anterior (XXII) en presencia de un agente de condensación, tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida o dicitlohexilcarbodiimida en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, añadiendo opcionalmente 1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos normalmente a 0 °C a la temperatura de reflujo normalmente durante 1 hora a 2 días.

15 <Método 4>

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIi) se deja reaccionar con un reactivo de guanidación representado por la fórmula general anterior (XXIII) tal como N-(benciloxicarbonil)-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 durante 1 hora a 5 días.

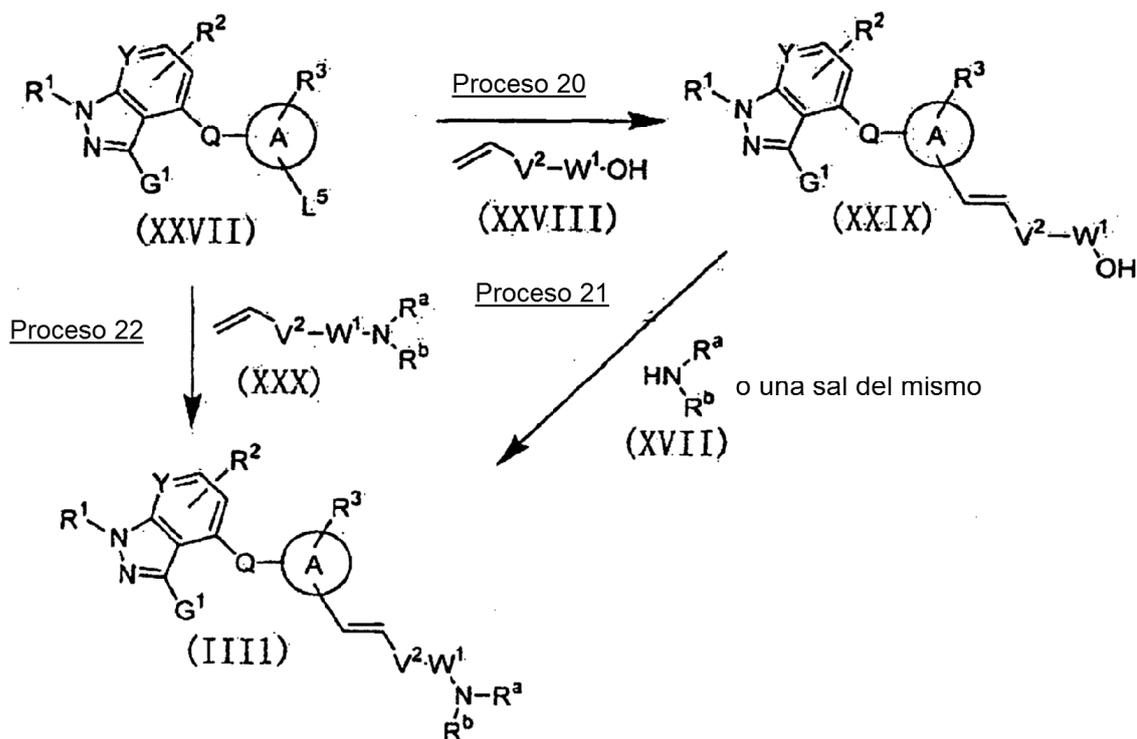
20 Proceso 18

Un compuesto de éster activado representado por la fórmula general anterior (XXV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIIi) a condensación con un reactivo de esterificación activado representado por la fórmula general anterior (XXIV) en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-en en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 19

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

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (III), el siguiente compuesto (III), donde R⁴ representa el siguiente sustituyente, también puede prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 20 a 21 ó 2-2:



En la fórmula, L⁵ representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un grupo trifluorometanosulfonilo; v² representa un grupo alqueno C₁₋₄, un grupo alqueniño C₂₋₄ o un enlace sencillo; W¹ representa -CO- o SO₂-; y R¹ a R³, R^a, R^b, G¹, Q, Y y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 20

Un derivado de olefina representado por la fórmula general anterior (XXIX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVII) a reacción de Heck con un derivado de olefina representado por la fórmula general anterior (XXVIII) usando un catalizador de paladio tal como 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 tris(2-metilfenil)-fosfina o trifenilfosfina en presencia de una base tal como trietilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o fluoruro de cesio en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 21

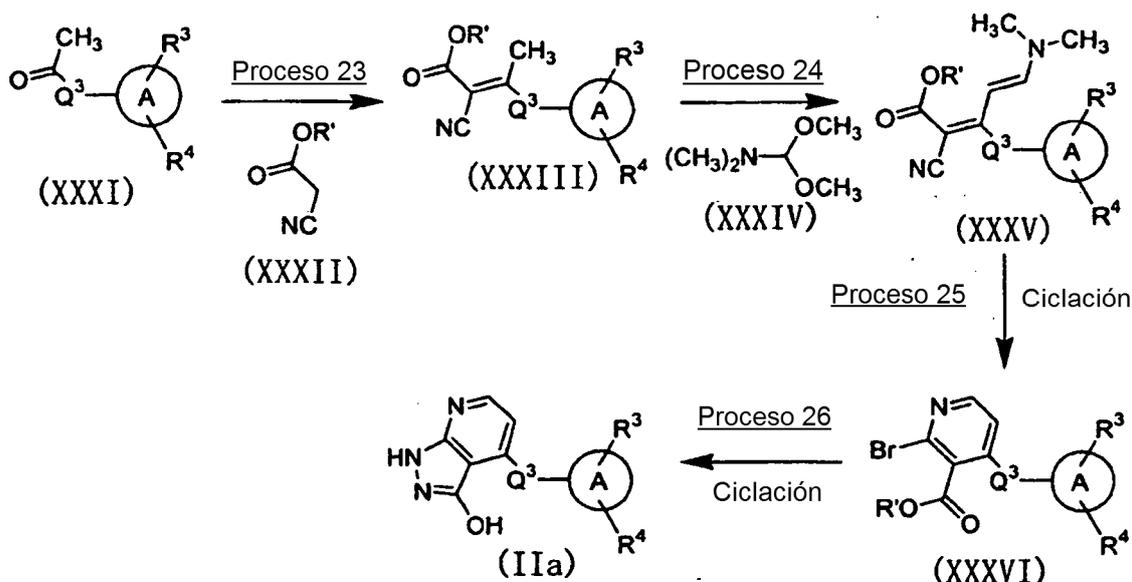
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III1) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIX) a condensación con un derivado de amina representado por la fórmula general anterior (XVII) o una sal del mismo en presencia o ausencia de un agente de condensación, tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida y una base tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, añadiendo opcionalmente 1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 22

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (III1) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVII) a reacción de Heck con un derivado de olefina representado por la fórmula general anterior (XXX) usando un catalizador de paladio tal como 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 tris(2-metilfenil) fosfina o trifenilfosfina en presencia de una

base tal como trietilamina, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o fluoruro de cesio en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano y 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

De los compuestos representados por la fórmula general anterior (II), un compuesto, donde R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno; Q representa un enlace sencillo, -alquileo C₁₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-, -alquileo C₁₋₆-S-, -alquileo C₁₋₆-O- alquileo C₁₋₆- o -alquileo C₁₋₆-S-alquileo C₁₋₆-; e Y representa un átomo de nitrógeno, también puede prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 23 a 26:



En la fórmula, R' representa un grupo metilo o un grupo etilo; Q³ representa un enlace sencillo, -alquileo C₁₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-, -alquileo C₁₋₆-S-, -alquileo C₁₋₆-O-alquileo C₁₋₆- o -alquileo C₁₋₆-S-alquileo C₁₋₆-; y R³, R⁴ y el anillo A tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 23

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXI) a condensación con un derivado de ácido ciano acético representado por la fórmula general anterior (XXXII) en presencia de un aditivo, tal como ácido acético, acetato amónico o similares en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse tolueno, benceno y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 24

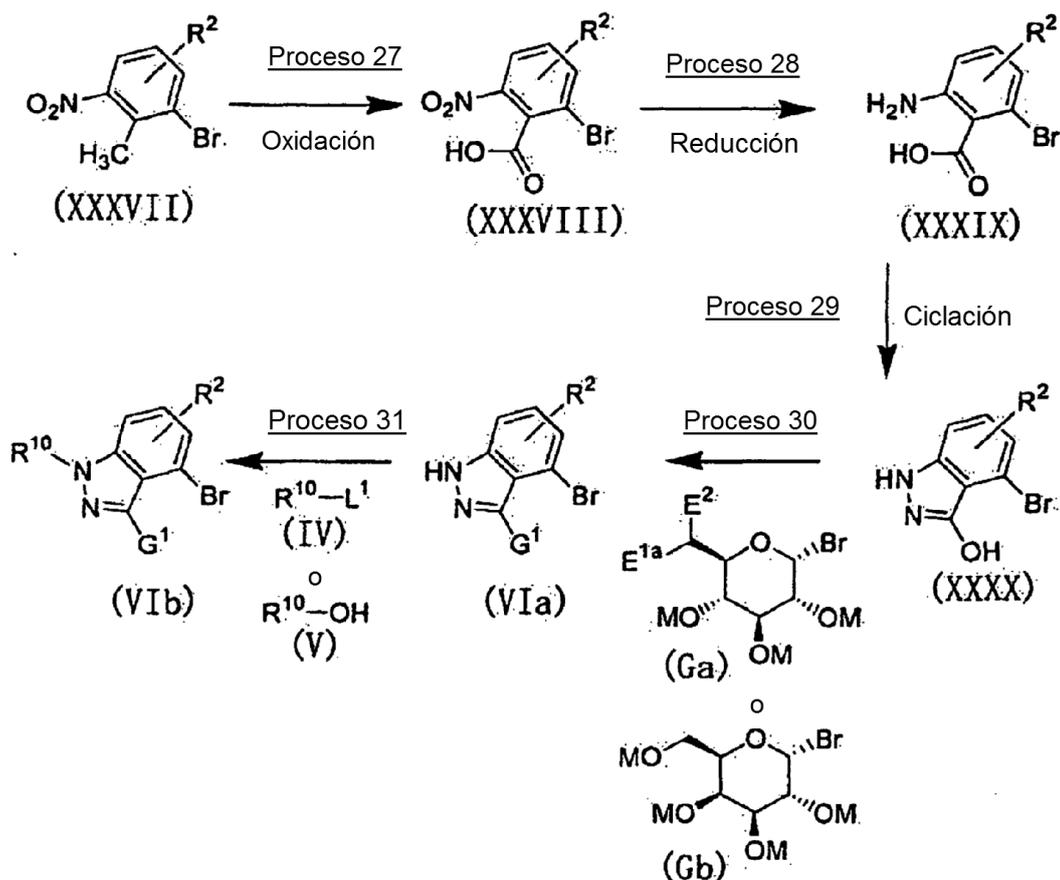
Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIII) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIV) en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse metanol, etanol, 2-propanol y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 25

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVI) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXV) a ciclación mediante tratamiento con ácido bromhídrico en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse ácido acético. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 26

- Un compuesto representado por la fórmula general anterior (IIa) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVI) a ciclación usando hidrazina o un hidrato del mismo en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, n-butanol y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y la temperatura de la reacción usados.
- 10 De los compuestos representados por la fórmula general anterior (VI), un compuesto, donde Y representa CH, puede prepararse de acuerdo con los siguientes procesos 27 a 31:



- 15 En la fórmula, R^2 , R^{10} , E^{1a} , E^{2a} , L^1 , G y M tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 27

- Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVII) a oxidación en presencia de una base tal como carbonato sódico usando un agente de oxidación, tal como permanganato potásico en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse agua. 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 a un material de partida, disolvente y la temperatura de la reacción usados.

Proceso 28

- Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVIII) a reducción en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico usando un agente reductor tal como cloruro de estaño o un hidrato del mismo en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse agua. 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 a un material de partida, disolvente y la temperatura de la reacción usados.

Proceso 29

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXX) puede prepararse derivando un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIX) en un compuesto de diazonio en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico usando nitrito sódico en un disolvente inerte, y después sometiendo el compuesto a reducción en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico usando un agente reductor tal como cloruro de estaño o un hidrato del mismo en un disolvente inerte, y ciclación. Como el disolvente usado en la reacción en el compuesto de diazonio, por ejemplo, puede ilustrarse agua. 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados. Como el disolvente usado en las reacciones de reducción y ciclación, por ejemplo, puede ilustrarse agua. 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 a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

15 Proceso 30

Un compuesto glicosilado representado por la fórmula general anterior (VIa) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXX) a glicosilación usando un donante de azúcar representado por la fórmula general anterior (Ga) o (Gb) tal como acetobromo- α -D-glucosa, acetobromo- α -D-galactosa, 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 una sal de plata, tal como carbonato de plata u óxido de plata, o una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de benciltri(n-butil)amonio, bromuro de benciltri(n-butil)-amonio o hidrogenosulfato de tetra(n-butil)amonio en un disolvente inerte. Como el disolvente usado, por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, benzotrifluoruro, agua y un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

Proceso 31

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIb) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (VIa) 1) a condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (IV) en presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico en presencia o ausencia de yoduro sódico en un disolvente inerte, o 2) un condensación con un compuesto representado por la fórmula general anterior (V) en presencia de un reactivo tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en un disolvente inerte. Como el disolvente usado en la reacción 1), por ejemplo, puede ilustrarse acetona, N,N-dimetil-formamida, tetrahidrofurano y un disolvente mixto de los mismos. En la reacción 1), 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 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados. Como el disolvente usado en la reacción 2), por ejemplo, puede ilustrarse tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo y un disolvente mixto de los mismos. En la reacción 2), 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 1 día, variando en base a un material de partida, disolvente y temperatura de la reacción usados.

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

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención obtenidos por los procesos de producción anteriores pueden aislarse y purificarse por medios de separación convencionales, tales como recristalización fraccional, purificación usando cromatografía, extracción del disolvente y extracción de la fase sólida.

Los derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables del modo habitual. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácidos con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, 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 y ácido aspártico, sales con bases inorgánicas, tales como una sal sódica, una sal potásica, y sales con bases orgánicas, tales como N-metil-D-glucamina, N,N-dibenciletilendiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroxi metil)aminometano, arginina y

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.

- 5 De los derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, hay dos isómeros geométricos, el isómero cis(Z) y el isómero trans (E), teniendo cada compuesto un enlace insaturado. En la presente invención, puede emplearse cualquiera de los isómeros.
- 10 De los derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, hay dos isómeros ópticos, el isómero R y el isómero S, teniendo cada compuesto un átomo de carbono asimétrico que excluye el resto de azúcar. En la presente invención, puede emplearse cualquiera de los isómeros, y también puede emplearse una mezcla de ambos isómeros.
- 15 Un profármaco de un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) de la presente invención puede prepararse introduciendo un grupo apropiado que forma un profármaco en uno cualquiera o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo amino cíclico, tal como un anillo de pirazol, un anillo de piperazina o similares del compuesto representado por la fórmula general anterior (I) usando un reactivo correspondiente para producir un profármaco, tal como un compuesto de haluro o similar del modo habitual, y después mediante aislamiento y purificación adecuadamente del modo habitual según la ocasión lo exija. Como un grupo que forma un profármaco usado en un grupo hidroxilo o un grupo amino, por ejemplo, puede ilustrarse un grupo acilo C₂₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆ (acilo C₂₋₇), un grupo alcocixarbonil C₂₋₇ (acilo C₂₋₇), un grupo alcocixarbonilo C₂₋₇, un grupo aril C₆₋₁₀ (alcocixarbonilo C₂₋₇), un grupo alcoxi C₁₋₆ (alcocixarbonilo C₂₋₇) o similares. Como un grupo que forma un profármaco usado en un grupo amino cíclico, por ejemplo, puede ilustrarse un grupo acilo C₂₋₇, un grupo alcoxi C₁₋₆ (acilo C₂₋₇), un grupo alcocixarbonil C₂₋₇ (acilo C₂₋₇), un grupo alcocixarbonilo C₂₋₇, un grupo aril C₆₋₁₀ (alcocixarbonilo C₂₋₇), un grupo alcoxi C₁₋₆ (alcocixarbonilo C₂₋₇), un grupo (aciloxi C₂₋₇) metilo, un grupo 1-(aciloxi C₂₋₇) etilo, un grupo (alcocixarbonil C₂₋₇)-oximetilo, un grupo 1-[(alcocixarbonil C₂₋₇)oxi]etilo, un grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxicarboniloximetilo, un grupo 1-[(cicloalquil C₃₋₇)oxicarboniloxi]etilo o similares. La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆ (acilo C₂₋₇)" se refiere al grupo acilo C₂₋₇ anterior sustituido por el grupo alcoxi C₁₋₆ anterior; la expresión "grupo alcocixarbonil C₂₋₇ (acilo C₂₋₇)" se refiere al grupo acilo C₂₋₇ anterior sustituido por el grupo alcocixarbonilo C₂₋₇ anterior; y la expresión "grupo alcoxi C₁₋₆ (alcocixarbonilo C₂₋₇)" se refiere al grupo alcocixarbonilo C₂₋₇ anterior sustituido por el grupo alcoxi C₁₋₆ anterior. La expresión "grupo (aciloxi C₂₋₇)metilo" se refiere a un grupo hidroximetilo O-sustituido por el grupo acilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo 1-(aciloxi C₂₋₇)etilo" se refiere a un grupo 1-hidroximetilo O-sustituido por el grupo acilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo (alcocixarbonil C₂₋₇)oximetilo" se refiere a un grupo hidroximetilo O-sustituido por el grupo alcocixarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo 1-[(alcocixarbonil C₂₋₇)oxi]etilo" se refiere a un grupo 1-hidroxietilo O-sustituido por el grupo alcocixarbonilo C₂₋₇ anterior; la expresión "grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxicarbonilo" se refiere a un grupo alcocixarbonilo cíclico que tiene el grupo cicloalquilo C₃₋₇ anterior; la expresión "grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxicarboniloximetilo" se refiere a un grupo hidroximetilo O-sustituido por el grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxicarbonilo anterior; y la expresión "grupo 1-[(cicloalquil C₃₋₇)oxicarboniloxi]etilo" se refiere a un grupo 1-hidroxietilo O-sustituido por el grupo (cicloalquil C₃₋₇)oxicarbonilo anterior. Además, como un grupo que forma un profármaco, puede 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 preferiblemente en el grupo hidroxilo en la posición 4 ó 6 del grupo glucopiranosiloxi.
- 45 Los derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representados por la fórmula general (I) de la presente invención, por ejemplo, mostraban una potente actividad inhibitoria del SGLT1 o SGLT2 humano en un ensayo de confirmación de la actividad inhibitoria del SGLT1 o SGLT2 humano como se describe posteriormente. Por lo tanto un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede ejercer una excelente actividad inhibitoria del SGLT1 en el intestino delgado o una excelente actividad inhibitoria del SGLT2 en el riñón, e inhibe significativamente el nivel de glucosa en la sangre, e inhibe significativamente el aumento del nivel de glucosa en la sangre o disminuye significativamente el nivel de glucosa en la sangre. Por lo tanto, un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I) anterior de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es extremadamente útil como agente para la inhibición de la hiperglucemia posprandial, la inhibición del avance de tolerancia a la glucosa alterada a diabetes en un sujeto y la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia tal como diabetes, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo lipídico, aterosclerosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia, gota o similares, que se relacionan con la actividad de SGLT1 en el intestino delgado y la actividad de SGLT2 en el riñón.

Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse adecuadamente en combinación con algún miembro seleccionado de entre los siguientes fármacos. Ejemplos de los fármacos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor

quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclolol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico β 3, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico α 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.

En el caso de los usos del compuesto de la presente invención con uno o más de los fármacos anteriores, la presente invención incluye formas de dosificación simultánea como una sola preparación o en preparaciones separadas en formas con la misma o distintas vías de administración, y la administración con diferentes intervalos de dosificación como preparaciones separadas en formas con la misma o distintas vías de administración. Una combinación que comprende el compuesto de la presente invención y el(los) fármaco(s) anterior(es) incluye ambas formas de dosificación como una única preparación y como preparaciones separadas por combinación como se ha mencionado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más ventajosos que efectos aditivos en la prevención o tratamiento de las enfermedades anteriores cuando se utilizan adecuadamente en combinación con uno o más de los fármacos anteriores. También, pueden disminuirse las dosis de administración en comparación con las de cualquiera de los fármacos solos, o se pueden evitar o disminuir los efectos secundarios de los fármacos co-administrados.

Los compuestos concretos utilizados como fármacos de combinación y las enfermedades preferibles a tratar se ejemplarizan de la manera siguiente. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos, y los compuestos concretos incluyen sus compuestos libres, y sus sales farmacéuticamente aceptables u otras.

Se ilustran como potenciadores de la sensibilidad a la insulina, agonistas del receptor- γ activado por la proliferación de peroxisomas tales como la troglitazona, hidrocloreuro 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 del receptor- α activado por la proliferación de peroxisomas tales como GW-9578 y BM-170744, agonistas del receptor- α/γ tales como 409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas del receptor X retinoide tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno, y otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, ARH049020 y GW-501516. Los potenciadores de la sensibilidad de la insulina se utilizan preferentemente para la diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo lipídico o aterosclerosis, y más preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, o hiperinsulinemia debido a la mejoría de la perturbación de la transducción de la señal de insulina en tejidos periféricos y el aumento de captación de glucosa por los tejidos a desde la sangre, lo que da lugar al descenso del nivel de glucosa en la sangre.

Se ilustran como inhibidores de absorción de glucosa, por ejemplo los inhibidores de la α -glucosidasa tales como la acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25, 637, camiglibosa y MDL-73, 945, inhibidores de la α -amilasa tales como AZM-127, SGLT1, inhibidores descritos en los panfletos de las publicaciones internacionales N^{os} WO 02/098893, WO 2004/014932. Los inhibidores de la absorción de la glucosa se utilizan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, o hiperinsulinemia, y más preferentemente para tolerancia a la glucosa alterada debido a la inhibición de la digestión enzimática

gastrointestinal de los hidratos de carbono contenidos en los alimentos, y la inhibición o retraso de la absorción de glucosa por el cuerpo.

5 Como biguanidas se ilustran la fenformina, hidrocloreto de buformina o hidrocloreto de metformina. Las biguanidas se usan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia, y más preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada o hiperinsulinemia debido a la disminución del nivel de glucosa en la sangre por efectos inhibidores sobre la gluconeogénesis hepática, los efectos aceleradores de la glicólisis anaerobia en los tejidos o los efectos de mejoría sobre la resistencia a la insulina de tejidos periféricos.

10 Se ilustran como potenciadores de la secreción de insulina, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glucopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, gliosaxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamide, glymidina sódica, glupinamida, fenbutamida, tolciclamida, glipepirida, nateglinida, hidrato de mitiglinida cálcica, o repaglinida. Además, los potenciadores de la secreción de insulina incluyen activadores de la glucoquinasa tales como RO-28-1675. Los potenciadores de la secreción de insulina se utilizan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada o complicaciones diabéticas, y más preferentemente para diabetes o tolerancia a la glucosa alterada, debido a la disminución del nivel de glucosa de la sangre actuando sobre las células- β del páncreas y potenciando la secreción de insulina.

20 Como inhibidores de SGLT2 se ilustran, T-1095 y compuestos descritos en las publicaciones de patentes japonesas N^{os} Hei10-237089 y 2001-288178, y las Publicaciones Internacionales N^{os} WO 01/16147, WO 01/2712-8, WO 01/68660, WO 01/74834, WO 01/74835, WO 02/28872, WO 02/36602, WO 02/44192, WO 02/53573, WO 03/000712 y WO 03/020737. Los inhibidores del SGLT2 se utilizan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, obesidad o hiperinsulinemia debido a la disminución del nivel de glucosa en la sangre por inhibición de la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal del riñón.

30 Como insulina o análogos de la insulina se ilustran, insulina humana, insulina derivada de animales, análogos de la insulina derivados de seres humanos o animales. Estas preparaciones se utilizan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada o complicaciones diabéticas, y más preferentemente para diabetes o tolerancia a la glucosa alterada.

35 Como antagonistas del receptor del glucagón se ilustran, BAY-27-9955 o NNC-92-1687; como estimulantes del receptor quinasa de insulina se ilustran, TER-17411, L-783281 o KRX-613; como inhibidores de la tripeptidil peptidasa II se ilustra UCL-1397; como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV se ilustran, NVP-DPP728A, TSL-225 o P-32/98; como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B se ilustran, PTP-112, OC-86839 o PNU-177496; como inhibidores de glucógeno fosforilasa se ilustran, NN-4201 o CP-368296; como inhibidores de la fructosa bifosfatasa se ilustra R-132917M; como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa se ilustra AZD-7545; como inhibidores de la gluconeogénesis hepática se ilustra FR-225659; como análogos del péptido-1 similar al glucagón se ilustran la exendina-4, CJC-1131 o similares; como agonistas del péptido 1 similar al glucagón se ilustran AZM-134 o LY-315902; y como amilina, análogos de amilina o agonistas de amilina se ilustra el acetato de pramlintida. Estos fármacos, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, D-qui-ro-inositol, los inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 y del péptido-1 similar al glucagón se utilizan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas o hiperinsulinemia, y más preferentemente para diabetes o tolerancia a la glucosa alterada.

45 Como inhibidores de la aldosa reductasa se ilustran, gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, methosorbinil, 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 utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas debido a inhibición de la aldosa reductasa y disminución de la acumulación intracelular excesiva de sorbitol en la ruta del poliol acelerada que se produce en los tejidos en la afección hiperglucémica continua de las complicaciones diabéticas.

55 Como inhibidores de la formación de productos finales de la glicación avanzada se ilustran, piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711 o hidrocloreto de pimagedina. Los inhibidores de la formación de productos finales de la glicación avanzada se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas debido a la inhibición de la formación de productos finales de la glicación avanzada que está acelerada en la afección hiperglucémica continua de la diabetes y a la disminución del daño celular.

60 Como inhibidores de la proteína quinasa C se ilustran, LY-333531 o midostaurina. Los inhibidores de la proteína quinasa C se utilizan preferentemente en complicaciones diabéticas debido a que inhiben la actividad de la proteína quinasa C que está acelerada en afecciones hiperglucémicas de la diabetes.

65 Como antagonistas del receptor del ácido γ -aminobutírico se ilustra el topiramato; como antagonistas del canal del sodio se ilustran, hidrocloreto de mexiletina o la oxcarbazepine; como inhibidores del factor NF- κ B de transcripción se ilustra el dextilpotam; como inhibidores de la lipido peroxidasa se ilustra, el mesilato de tirilazad; como inhibidores

- de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada se ilustra GPI-5693; y como derivados de la carnitina se ilustran, la carnitina, hidrocloreuro de levacecarnina, hidrocloreuro de levocarnitina, levocarnitina o ST-261. Estos fármacos, el factor de crecimiento 1 similar a la insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, uridina, 5-hidroxi-1- metilhidantoína, EGB-761, bimocloamol, sulodexida, y el Y-128 se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas.
- Como antidiarreicos o catárticos se ilustran, el policarbofilo cálcico, tanato de albúmina o subnitrito de bismuto. Estos fármacos se utilizan preferentemente para la diarrea, estreñimiento que acompañan a la diabetes.
- Como inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, cerivastatina sódica, pravastatina sódica, lovastatina, simvastatina, fluvastatina sódica, hidrato de atorvastatina cálcica, 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, crilvastatina, BMS-180431, BMY-21950, glenvastatina, carvastatina, BMY-22089 o bervastatina. Los inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se utilizan preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo lipídico o aterosclerosis, y más preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia o aterosclerosis debido a la disminución del nivel de colesterol inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.
- Como fibratos se ilustran, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato aluminio, ácido clofibrílico, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, theofibrato o AHL-157. Los fibratos se utilizan preferentemente para hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo lipídico, y más preferentemente para hiperlipidemia, hipertrigliceridemia o aterosclerosis debido a la activación de la lipoproteína lipasa hepática y aumenta la oxidación de ácidos grasos, que da lugar a la bajada del nivel de triglicéridos en la sangre.
- Como agonistas el receptor adrenérgico β_3 se ilustran, 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 el receptor adrenérgico β_3 se utilizan preferentemente para la obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o trastornos del metabolismo lipídico, y más preferentemente para la obesidad o hiperinsulinemia debido a la estimulación del receptor adrenérgico β_3 en el tejido adiposo y aumentando la oxidación de ácidos grasos, que da lugar a la inducción de gasto energético.
- Como inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se ilustran 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-1452-37, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, avasimiba, CI-976, RP-64477, F-1394, eldacimiba, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibida, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 o eflucimiba. Los inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se utilizan preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o trastornos del metabolismo lipídico, y más preferentemente para hiperlipidemia e hipercolesterolemia debido a la disminución del nivel de colesterol en la sangre inhibiendo la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa.
- Como agonistas del receptor de la hormona tiroidea se ilustran liotironina sódica, levotiroxina sódica o KB-2611; como inhibidores de la absorción de colesterol se ilustran ezetimiba o SCH-48461; como inhibidores de la lipasa se ilustran, orlistat, ATL-962, AZM-131 o RED-103004; como inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa se ilustra, el etomoxir; como inhibidor de la escualeno sintasa se ilustran, 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, el ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox o nicorandil; como secuestrante de ácidos biliares se ilustran, colestiramina, colestilan, hidrocloreuro de colesvelam o GT-102-279; como inhibidores del co-transportador de ácidos biliares/ sodio se ilustran, 264W94, S-8921, o SD-5613; como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol se ilustran PNU-107368E, SC-795, JTT-705, o CP-529414; Estos fármacos, el probucol, inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, inhibidores de la lipoxigenasa, y los potenciadores del receptor de la lipoproteína de baja densidad se utilizan preferentemente para hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastornos del metabolismo lipídico.
- Como supresores del apetito se ilustran, inhibidores de recaptación de monoamina, inhibidores de recaptación de serotonina, estimulantes de liberación de serotonina, agonistas de la serotonina (especialmente los agonistas de 5HT_{2C}), inhibidores de la recaptación de noradrenalina, estimulantes de liberación de noradrenalina, agonistas del receptor adrenérgico α_1 , agonistas del receptor adrenérgico β_2 , agonistas de la dopamina, antagonistas del receptor cannabinoide, antagonistas del receptor del ácido γ -aminobutírico, antagonistas de la histamina-H₃, L-histidina, leptina, análogos de la leptina, agonistas del receptor de la leptina, agonistas del receptor de la melanocortina (especialmente, los agonistas MC3-R, agonistas MC4-R), hormona α -melanocito estimulante, transcripción regulada por cocaína y anfetamina, proteína de mahogany, agonistas de la enterostatina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, bombesina, agonistas de la colecistoquinina, (especialmente agonistas de la CCK-A),

hormona liberadora de corticotropinas, análogos de la hormona liberadora de corticotropinas, agonistas de la hormona liberadora de corticotropinas, urocortina, somatostatina, análogos de la somatostatina, agonistas del receptor de la somatostatina, péptido que activa la adenilato ciclasa hipofisaria, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, hormona liberadora de tirotrópina, neurotensina, sauvagina, antagonistas de neuropéptido Y, antagonistas del péptido opioide, antagonistas de la galanina, antagonistas de la hormona que concentra la melanina, inhibidores de la proteína relacionada con agouti y antagonistas del receptor de la orexina. Concretamente, como inhibidores de la recaptación de la monoamina se ilustra el mazindol; como inhibidores de la recaptación de la serotonina se ilustran,, el hidrocloreto de desfenfluramina, fenfluramina, hidrocloreto de sibutramina, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de sertralina o similares; como agonistas de la serotonina se ilustran, el inotriptan, (+)-norfenfluramina o similares; como inhibidores de la recaptación de noradrenalina se ilustran, el bupropion o GW-320659; como estimulantes de la liberación de noradrenalina se ilustran, el rolipram o YM-992; como agonistas del receptor adrenérgico β_2 se ilustran, la anfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzifetamina, metanfetamina, fendimetracina, fenmetracina, detilpropion, fenilpropanolamina o clobenzorex; como agonistas de la dopamina se ilustran, ER-230, doprexina o mesilato de bromocriptina; como antagonistas del receptor cannabinoide se ilustra, el rimonabant; como antagonistas del receptor del ácido γ -aminobutírico se ilustra, el topiramato; como antagonistas de la histamina H_3 se ilustra, el GT-2394; como leptina, análogos de la leptina o agonistas del receptor de la leptina se ilustra el LY-355101; como agonistas de la colecistoquinina (especialmente agonistas de la cCK-A) se ilustran, el 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 el 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 utilizan preferentemente para diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo lipídico, aterosclerosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia o gota, y más preferentemente para obesidad debido a que estimula o inhibe las actividades de las monoaminas intracerebrales o los péptidos bioactivos en el sistema regulador central del apetito y a la supresión del apetito, lo que da lugar a la reducción de ingestión de energía.

Como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ilustran, el captopril, maleato de enalapril, alacepril, hidrocloreto de delapril, ramipril, lisinopril, hidrocloreto de imidapril, hidrocloreto de benazepril, monohidrato de ceronapril, colazapril, fosinopril sódico, perindopril erbumina, moveltipril cálcico, hidrocloreto de quinapril, hidrocloreto de espirapril, hidrocloreto de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, hidrocloreto de moexipril, o rentiapril. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como inhibidores de la endopeptidasa neutra se ilustran, el omapatrilato, MDL-100240, fasidotril, sampatrilato, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306 o ecadotril. Los inhibidores de la endopeptidasa neutra se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como antagonistas de la angiotensina II se ilustran, el candesartan cilexetil, candesartan cilexetil/ hidrocloreto de losartan potásico, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-1588809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276 o EMD-90423, BR-9701. Los antagonistas de la angiotensina II se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas o hipertensión.

Como inhibidores de la enzima convertidora de endotelina se ilustran, CGS-31447, CGS-35066 o SM-19712; como antagonistas del receptor de la endotelina se ilustran, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan sódico, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan o BMS-207940. Estos fármacos se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas o hipertensión, y más preferentemente para hipertensión.

Como agentes diuréticos se ilustran, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocloreto de hidroflumetiazida, benzilhidrocloreto de metolazona, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemida, bumetanida, meticran, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofillina, hidrocloreto de cicletanina, LLU- α , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan o hidrocloreto de conivaptan. Los fármacos diuréticos se utilizan preferentemente para complicaciones diabéticas, hipertensión, fallo cardíaco congestivo o edema, y más preferentemente para hipertensión, fallo cardíaco congestivo o edema, debido a que reduce la presión sanguínea y mejora el edema por aumento de la excreción urinaria.

Como antagonistas del calcio se ilustran, aranidipina, hidrocloreto de efonidipina, hidrocloreto de nicardipina, hidrocloreto de barnidipina, hidrocloreto de benidipina, hidrocloreto de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, hidrocloreto de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, hidrocloreto de vatanidipina, lemildipina, hidrocloreto de diltiazem, maleato de clentiazem, hidrocloreto de verapamilo, S-verapamilo, hidrocloreto de fasudil, hidrocloreto de bepridil o hidrocloreto de gallopamil; como agentes vasodilatadores antihipertensivos se ilustran, indapamida, hidrocloreto de todralazina, hidrocloreto de hidralazina, cadralazina o budralazina; como agentes bloqueantes del sistema nervioso simpático se ilustran,, hidrocloreto de amosulalol, hidrocloreto de terazosin, hidrocloreto de bunazosin, hidrocloreto

de prazosin, mesilato de doxazosin, hidrocloreuro de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, carvedilol, nipradilol, hidrocloreuro de celiprolol, nebivolol, hidrocloreuro de betaxolol, pindolol, hidrocloreuro de tertatolol, hidrocloreuro de bevantolol, maleato de timolol, hidrocloreuro de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, hidrocloreuro de acebutolol, hidrocloreuro de tilisolol, nadolol, urapidil o indoramin, como agentes antihipertensivos de acción central se ilustra, la reserpina; y como agonistas del receptor adrenérgico α_2 se ilustran, hidrocloreuro de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, hidrocloreuro de ganfacina, moxonidina, lofexidina, o hidrocloreuro de talipexol. Estos fármacos se utilizan preferentemente para la hipertensión.

Como agentes antiplaquetarios se ilustran, hidrocloreuro de ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, etil icosapentato, hidrocloreuro de sarpogrelato, dihidrocloreuro de dilazep, trapidil, beraprost sódico o aspirina. Los agentes antiplaquetarios se utilizan preferentemente para aterosclerosis o fallo cardíaco congestivo.

Como inhibidores de la síntesis del ácido úrico se ilustran, el alopurinol y el oxipurinol; como agentes uricosúricos se ilustran benzbromarona y probenecid; como alcalinizantes urinarios se ilustran, el bicarbonato sódico, el citrato potásico o el citrato sódico. Estos fármacos se utilizan preferentemente para la hiperuricemia o la gota.

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

preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un inhibidor de la absorción de glucosa, un inhibidor de SGLT2, un agonista del receptor adrenérgico β_3 y un supresor del apetito.

5 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, se utilizan varias formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como ejemplos de las formas de dosificación se ilustran los polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, soluciones, ungüentos, supositorios y emplastos, los cuales se administran por vía oral o parenteral. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen formulaciones de liberación sostenida incluyendo la formulación mucoadhesiva gastrointestinal (por ejemplo, publicaciones internacionales N^{os} WO99/10010, WO99/26606, y la Publicación de Patente japonesa N^o 2201-2567).

15 Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar por mezcla con o por dilución y disolviendo con un aditivo farmacéutico apropiado tales como excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, reguladores de la isotonicidad, antisépticos, agentes humectantes, emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, auxiliares de disolución y formulando la mezcla de acuerdo con los métodos convencionales. En el caso de usos del compuesto de la presente invención en combinación con otro(s) fármaco(s), se pueden preparar formulando cada principio activo juntos o individualmente de manera similar a la definida anteriormente.

20 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, la dosificación de un compuesto representado por la fórmula (I) general anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo como principio activo se decide apropiadamente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de los síntomas y tratamientos de cada paciente, estando aproximadamente en el intervalo de 0,1 a 1.000 mg por día por humano adulto en el caso de administración vía oral y aproximadamente en el intervalo de 0,01 a 300 mg por día para un adulto humano en el caso de la administración parenteral, y la dosis diaria se puede dividir en una o varias dosis al día y se administra adecuadamente. También en el caso de los usos del compuesto de la presente invención en combinación con otros(s) fármaco(s), se puede disminuir la dosificación del compuesto de la presente invención, dependiendo de la dosificación del fármaco.

30 Ejemplos

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

35 Ejemplo de Referencia 1

2-Amino-2-metilpropionamida

40 A una solución de ácido 2-benciloxicarbonilamino-2-metil-propiónico (1 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,63 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,21 g), trietilamina (1,76 ml) y una solución acuosa al 28% de amoníaco (2 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. La capa orgánica se lavó con 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, agua, 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 2-benciloxicarbonilamino-2-metilpropionamida (0,26 g). Este material se disolvió en metanol (5 ml).

45 A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

1,15 (6H, s), 1,9 (2H, s a), 6,83 (1H, s a), 7,26 (1H, s a)

50 Ejemplo de Referencia 2

4-Bromo-1H-indazol-3-ol

55 A una mezcla de 2-bromo-6-nitrotolueno (8 g), carbonato sódico (18,1 g) y agua (500 ml) se le añadió permanganato potásico (23,4 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (tres veces). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2-bromo-6-nitrobenzoico (2,78 g). Se disolvió cloruro de estaño (II) dihidrato (9,18 g) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml). A la solución se le añadió ácido 2-bromo-6-nitrobenzoico (2,78 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. El material insoluble se recogió por filtración, se lavó con 2 mol/l de ácido clorhídrico y se secó a presión reducida. El cristal obtenido (2,05 g) se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (35 ml). A la suspensión se le añadió una solución de nitrito sódico (0,79 g) en agua (6 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (5,78 g) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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 (1,27 g).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

7,18 (1H, dd, $J = 6,3$ Hz, 1,8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m)

5

Ejemplo de Referencia 3

4-Bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

10 Una mezcla de 4-bromo-1H-indazol-3-ol (1,27 g), carbonato potásico (1,65 g) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- α -D-glucopiranosilo (que puede prepararse de la forma descrita en la bibliografía, por ejemplo, Liebigs Ann. Chem. 1982, pp. 41-48; J. Org. Chem. 1996, vol. 61, págs. 9541-9545) (4,15 g) en acetonitrilo (20 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 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 = 5/1-2/1) para dar el compuesto del título (2,04 g).

15

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,09 (9H, s), 1, 14 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,19 (9H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,2-4,3 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (2H, m), 5,88 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7, 1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 8,97 (1H, s)

20

Ejemplo 1

4-[(E)-2-Fenilvinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

25 Una mezcla de 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (75 mg), estireno (33 mg), trietilamina (0,073 ml), acetato de paladio (II) (2 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (6 mg) en acetonitrilo (2 ml) se calentó para reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1-2/1) para dar el compuesto del título (50 mg).

30

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

0,98 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,19 (9H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,16 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, 5,7 Hz), 4,24 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, 1,9 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,45-5,6 (2H, m), 5,96 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 7,67 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 8,89 (1H, s)

Ejemplo 2

35

3-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-4-[(E)-2-(piridin-4-il)vinil]-1H-indazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 4-vinilpiridina en lugar de estireno.

40

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

0,97 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,19 (9H, s), 4,0-4,05 (1H, m), 4,16 (1H, dd, $J = 12,7$ Hz, 5,4 Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 12,7$ Hz, 1,8 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,45-5,6 (2H, m), 5,96 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,45-7,6 (3H, m), 7,98 (1H, d, $J = 16,4$ Hz), 8,6-8,7 (2H, m), 8,97 (1H, s)

45

Ejemplo de Referencia 4

4-Etinil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

50 A una solución de 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,5 g) en trietilamina (5 ml) se le añadieron trimetilsililacetileno (0,2 ml), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (81 mg) y yoduro de cobre (I) (27 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. El material insoluble se retiró por filtración. El filtrado 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 = 4/1-3/1-2/1) para dar 4-(2-trimetilsililetinil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,4 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (0,15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, 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 el compuesto del título (0,33 g).

55

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,08 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,2 (9H, s), 3,37 (1H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,17 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, 5,2 Hz), 4,26 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, 1,7 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (2H, m), 5,84 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 4,7$ Hz, 3,0 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 9,0 (1H, s)

65

Ejemplo 3

4-[2-(4-Hidroxi-3-metilfenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

5 A una solución de 4-etinil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (66 mg) en trietilamina (1 ml) se le añadieron 4-yodo-2-metilfenol (25 mg), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg) y yoduro de cobre (I) (4 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. 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 -2/1-1/1) para dar el compuesto del título (47 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,02 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,7 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 1,9 Hz), 4,84 (1H, s), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,5 (2H, m), 6,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,2-7,35 (3H, m), 7,4 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,97 (1H, s)

Ejemplo 4

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-(2-feniletíl)-1H-indazol

20 A una solución de 4-[(E)-2-fenilvinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (50 mg) en tetrahidrofurano (4 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 5 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(2-feniletíl)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (50 mg). Este material se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,065 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,04 ml), y la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título (21 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,9-3,1 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,5 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 5,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,1-7,3 (7H, m)

Ejemplo 5

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)-etil]-1H-indazol

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando 4-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol en lugar de 4-[(E)-2-fenilvinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

40 2,16 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,5 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,1-7,25 (2H, m)

Ejemplo 6

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-indazol-->

50 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(E)-2-(piridin-4-il)vinil]-1H-indazol (0,13 g) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (26 mg), 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 para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-indazol (0,13 g). Este material se disolvió en metanol (6 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,12 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,05 ml), y la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1 que contiene trietilamina al 3%) para dar el compuesto del título (70 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

55 3,0-3,15 (2H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,35-3,6 (5H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,2 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,9 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 8,35-8,4 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 5

4-(4-Bromofenil)-2-butanona

65 A una suspensión de 4-bromoanilina (1,8 g) en ácido clorhídrico concentrado (4,5 ml) se le añadió una solución de nitrito sódico (0,76 g) en agua (1,68 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura

durante 1 hora para dar sal diazonio. A una solución al 10% de cloruro de titanio (III) en ácido clorhídrico (20-30%) (25 ml) se le añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (23 ml) durante 30 minutos en burbujeo de gas nitrógeno en refrigeración con hielo. A la mezcla se le añadió metil vinil cetona (1,28 ml). Después, la mezcla anterior que contenía sal diazonio se añadió a la mezcla de reacción en refrigeración con hielo, y la mezcla resultante se agitó

5 durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución acuosa al 3% de carbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, 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 (1,27 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

10 2,13 (3H, s), 2,7-2,8 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 6

2-Bromo-3-metoxicarbonil-4-(2-feniletíl)piridina

15 Una mezcla de 4-fenil-2-butanona (1 g), cianoacetato de metilo (0,77 g), ácido acético (0,29 ml), acetato amónico (0,11 g) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche eliminando el agua generada. 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 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-

20 ciano-3-metil-5-fenil-2-pentenato de metilo (1,35 g). A este material se le añadieron metanol (10 ml) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,95 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron ácido acético (8 ml) y una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético (5,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de

25 reacción se vertió en hielo agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó dos veces con agua, dos veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, 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

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,85-2,95 (4H, m), 3,97 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 5,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 7

35 2-Bromo-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-metoxicarbonilpiridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 6 usando 4-(4-hidroxifenil)-2-butanona en lugar de 4-fenil-2-butanona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

40 2,8-2,9 (4H, m), 3,97 (3H, s), 4,75 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 5,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 8

45 2-Bromo-4-[2-(4-bromofenil)etil]-3-metoxicarbonil-piridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 6 usando 4-(4-bromofenil)-2-butanona en lugar de 4-fenil-2-butanona.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

50 2,8-2,9 (4H, m), 3,96 (3H, s), 6,95-7,05 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 5,1 Hz)

Ejemplo de Referencia 9

4-(2-Feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol

55 Una mezcla de 2-bromo-3-metoxicarbonil-4-(2-feniletíl) piridina (1,42 g), hidrazina monohidrato (0,65 ml) y N-metilpirrolidona (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,74 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

60 2,9-3,0 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 10

4-[2-(4-Bromofenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9 usando 2-bromo-4-[2-(4-bromofenil)etil]-3-metoxicarbonilpiridina en lugar de 2-bromo-3-metoxicarbonil-4-(2-feniletil)piridina.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

10 2,95-3,05 (2H, m), 3,25-3,4 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 8,23 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 11

4-[2-(4-Hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9 usando 2-bromo-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-metoxicarbonilpiridina en lugar de 2-bromo-3-metoxicarbonil-4-(2-feniletil)piridina.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

20 2,8-2,9 (2H, m), 3,1-3,2 (2H, m), 6,6-6,7 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,12 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 12

25 4-[2-(4-Benciloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol

A una solución de 2-bromo-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-metoxicarbonilpiridina (1 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,49 g) y bromuro de bencilo (0,37 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó dos veces con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron N-metilpirrolidona (10 ml) e hidrazina monohidrato (0,38 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. 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 (0,71 g).

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

2,85-2,95 (2H, m), 3,1-3,25 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,8 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,5 (4H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 13

40

4-[2-[4-(3-Benciloxipropoxi)fenil]etil]-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-3-ol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 12 usando bencil 3-bromopropil éter en lugar de bromuro de bencilo.

45 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,1-3,2 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,0 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,48 (2H, s), 6,75-6,85 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,25-7,4 (5H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,7 Hz)

Ejemplo 7

50

4-(2-Feniletil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una mezcla de 4-(2-feniletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (0,59 g), carbonato potásico (0,68 g), bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosilo (1,71 g) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 50 °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 dos veces con 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 = 3/1-1/1) para dar el compuesto del título (0,22 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

60 1,04 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,18 (9H, s), 2,95-3,1 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 5,2 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,0 Hz), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 8,31 (1H, d, J = 4,9 Hz), 10,07 (1H, s a)

Ejemplo 8

4-[2-(4-Benciloxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol en lugar de 4-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,95-4,0 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,2 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,7 Hz), 5,05 (2H, s), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,5 (5H, m), 8,3 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,59 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 14

15 4-{2-[4-(3-Benciloxipropoxi)fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando 4-{2-[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol en lugar de 4-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

20 1,04 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,95-4,0 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,8 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,9 Hz), 4,53 (2H, s), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,6 (1H, s)

25 Ejemplo 9

4-[2-(4-Bromofenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando 4-[2-(4-bromofenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol en lugar de 4-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,05 (9H, s), 1,08 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 4,2-4,3 (1H, m), 5,2-5,4 (2H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,8 Hz)

35

Ejemplo 10

4-[2-(4-Hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

40 Se agitó 4-[2-(4-Hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (3,48 g) a 100 °C para que se disolviera en N,N-dimetilformamida (55 ml). La solución se enfrió a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron carbonato potásico (3,77 g) y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosilo (9,48 g), 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 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 = 3/2-1/1-2/3) para dar el compuesto del título (2,26 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

45 1,05 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,18 (9H, s), 2,9-3,0 (2H, m), 3,1-3,35 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 5,07 (1H, s a), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,55 (2H, m), 6,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,75 (3H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 4,8 Hz), 10,06 (1H, s)

50

Ejemplo 11

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-(2-feniletíl)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina

55

A una solución de 4-(2-feniletíl)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina (0,26 g) en metanol (5 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,067 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,04 ml), y la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1-5/1) para dar el compuesto del título (91 mg).

60

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

65 2,95-3,15 (2H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,35-3,55 (4H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,2 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (4H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 12

1-Carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5 A una solución de 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (73 mg) en acetona (4 ml) se le añadieron carbonato de cesio (56 mg), 2-bromoacetoamida (18 mg) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, 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: diclorometano/metanol = 30/1-10/1) para dar 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-1-carbamoilmetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (63 mg). Este material se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,027 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con metanol y se secaron a presión reducida para dar 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-1-carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (25 mg). A este material se le añadieron metanol (1 ml), tetrahidrofurano (1 ml) y polvo de paladio al 10%-carbono (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (13 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

20 2,85-3,0 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 4,98 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,03 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,7 (2H, m), 6,9 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,3 (1H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 13

4-[2-(4-Benciloxifenil)etil]-1-carboximetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

25 A una solución de 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,43 g) en acetona (7 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,33 g), 2-bromoacetato de metilo (0,072 ml) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, 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 = 2/1-3/2) para dar 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-1-metoxicarbonilmetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,42 g). Este material se disolvió en un disolvente mixto de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,3 ml), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 2 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (17 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 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 para dar el compuesto del título (0,16 g).

40 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,9-3,1 (2H, m), 3,15-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,1 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,3 Hz), 5,0-5,15 (4H, m), 5,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,85-6,95 (3H, m), 7,15-7,2 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 4,6 Hz)

Ejemplo 14

45

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

50 A una solución de 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-1-carboximetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (50 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (9 mg), 1-hidroxibenzotriazol (14 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (34 mg) y trietilamina (0,049 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, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, 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 = 10/1-8/1) para dar 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (27 mg). Este material se disolvió en metanol (4 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 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

60 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,05 (5H, m), 3,1-3,55 (8H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,5 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,8 Hz), 5,24 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,28 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,9 Hz)

65

Ejemplo 15

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-(N-fenilcarbamoilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 14 usando anilina en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,65 (6H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,3 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 1,8 Hz), 5,15 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,22 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 5,1 Hz)

Ejemplo 16

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

15 A una solución de 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (49 mg) en metanol (4 ml) se le añadió metóxido sódico (0,056 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,033 ml), y la mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1-5/1) para dar 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (25 mg). Este material se disolvió en metanol (4 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 el compuesto del título (16 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

25 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,6 (6H, m) 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,2 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 5,7 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,0-7,1 (2H, m); 8,27 (1H, d, J = 4,6 Hz)

Ejemplo de Referencia 15

1-(2-Benciloxietil)-4-(2-feniletal)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

30 A una solución de 4-(2-feniletal)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (98 mg) en acetona (4 ml) se le añadieron carbonato de cesio (87 mg), bencil 2-bromoetil éter (0,032 ml) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, 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 = 3/1) para dar el compuesto del título (0,11 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

40 1,02 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,1-3,35 (2H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 1,8 Hz), 4,45-4,7 (4H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,55 (2H, m), 6,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,15-7,4 (10H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 17

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietil)-4-(2-feniletal)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 16 usando 1-(2-benciloxietil)-4-(2-feniletal)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en lugar de 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

50 2,95-3,15 (2H, m), 3,2-3,55 (5H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,4-4,5 (2H, m), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 18

4-[2-[4-(3-Hidroxipropoxi)fenil]etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

55 Se disolvió 4-[2-[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina (0,4 g) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (6 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (160 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,36 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

65 1,05 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,0-2,1 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,25 (4H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,71 (1H, d, J =

4,7 Hz), 6,8-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 4,7 Hz), 9,77 (1H, s)

Ejemplo 19

5 4-[2-(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilamino]propoxi}-fenil)etil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina

A una solución de 4-[2-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil]etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,22 g) y trietilamina (0,056 ml) en diclorometano (4 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10 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 para dar 4-[2-[4-(3-metanosulfonilo)propoxi]fenil]etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Este material se disolvió en un disolvente mixto de acetonitrilo (3 ml) y etanol (3 ml). A la solución se le añadieron 2-amino-2-metilpropionamida (0,14 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a 60

15 °C durante 3 días. 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 de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1-10/1) para dar 4-[2-(4-{3-[1-carbamoil-1-(metil)etilamino]propoxi]fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,12 g).

20 Este material se disolvió en metanol (6 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,077 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,034 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (62 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

25 1,37 (6H, s), 1,9-2,05 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7, 1 Hz), 2,9-3,05 (2H, m), 3,15-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,0 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,0 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,8-6,9 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 5,0 Hz)

Ejemplo 20

30

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-{3-[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]propoxi}fenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 19 usando 1-(2-hidroxi)etil)piperazina en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

35 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,9-2,05 (2H, m), 2,4-3,05 (14H, m), 3,15-3,65 (6H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,88 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,0 Hz), 4,0 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,7 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 4,6 Hz)

Ejemplo 21

40

4-(2-{4-[(E)-3-Carboxiprop-1-enil]fenil}etil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una mezcla de 4-[2-(4-bromofenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,27 g), ácido 3-butenóico (56 mg), trietilamina (0,23 ml), acetato de paladio (II) (7 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (20 mg) en acetonitrilo (5 ml) se calentó para reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, 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: diclorometano/metanol = 20/1) para dar el compuesto del título (0,19 g).

50 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,05 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 3,0-3,1 (2H, m), 3,15-3,35 (4H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,9 Hz), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,2-6,3 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 22

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-{3-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)etil]-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina

60 A una solución de 4-(2-{4-[(E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}etil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,19 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron (S)-2-amino-1-propanol (52 mg), 1-hidroxibenzotriazol (94 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,13 g) y trietilamina (0,03 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 una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, 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:

65

diclorometano/metanol = 30/1) para dar 4-[2-(4-*(E)*-3-[(*S*)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- β -*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (78 mg). El material obtenido (60 mg) se disolvió en metanol (1,3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (6 mg), 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 disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar 4-[2-(4-(3-[(*S*)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- β -*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (58 mg). Este material se disolvió en metanol (1 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,03 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,07 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (26 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,12 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,85-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 3,15-3,3 (1H, m), 3,3-3,65 (7H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,2 Hz), 3,85-4,0 (2H, m), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 23

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloil- β -*D*-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

A una solución de 4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- β -*D*-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1,6 g) en diclorometano (20 ml) se le añadieron trietilamina (0,44 ml) y cloruro de pivaloil (0,31 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, 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 = 2/1-1/1) para dar el compuesto del título (1,76 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,35 (9H, s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,15-3,35 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,23 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 1,7 Hz), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,95-7,0 (2H, m), 7,15-7,2 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 4,8 Hz), 10,3 (1H, s)

Ejemplo 24

3-(β -*D*-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- β -*D*-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (84 mg) en acetona (1,5 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,11 g) y 2-yodopropano (0,03 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 10/1-2/1) para dar 1-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- β -*D*-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (61 mg). Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,04 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (26 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,48 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,4 (2H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,7 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,0 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 5,05-5,2 (1H, m), 5,78 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,0-7,15 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,7 Hz)

Ejemplo 25

3-(β -*D*-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 24 usando 1-bromo-2-metoxietano en lugar de 2-yodopropano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,4 (5H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,2 Hz), 3,81 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,1 Hz), 4,4-4,55 (2H, m), 5,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,7 Hz)

Ejemplo 26

1-Bencil-3-(β -*D*-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 24 usando bromuro de bencilo en lugar de 2-yodopropano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,6-6,7 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,0-7,3 (7H, m), 8,3 (1H, d, J = 4,9 Hz)

5 Ejemplo 27

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-(2-feniletel)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 24 usando 1-bromo-2-feniletano en lugar de 2-yodopropano.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,0 (2H, m), 3,1-3,25 (3H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,74 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 4,8 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 4,45-4,6 (2H, m), 5,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,1-7,25 (7H, m), 8,18 (1H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 28

1-(3-Carboxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución de alcohol bencílico (1 ml) y trietilamina (2,69 ml) en diclorometano (15 ml) se le añadió cloruro de 4-bromobutirilo (1,68 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, 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 = 8/1) para dar 4-bromobutirato de bencilo (2,45 g). A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,17 g) en acetona (3 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,16 g), 4-bromobutirato de bencilo (0,1 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1-3/1) para dar 1-(3-benciloxicarbonilpropil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,14 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 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 = 1/2-diclorometano/metanol = 15/1) para dar el compuesto del título (95 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,35 (9H, s), 2,15-2,3 (2H, m), 2,3-2,45 (2H, m), 2,8-3,4 (4H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,7 Hz), 4,35-4,55 (2H, m), 5,2-5,35 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,7 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 29

1-(3-Carbamoilpropil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución de 1-(3-carboxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (95 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron dicarbonato de di(terc-butilo) (90 mg), piridina (0,033 ml) e hidrogenocarbonato de amonio (33 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, 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 = 1/2-diclorometano/metanol = 15/1) para dar 1-(3-carbamoilpropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (80 mg). Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (0,05 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,025 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de carbonato potásico, y la solución se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el producto. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1-3/1) para dar el compuesto del título (23 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,05-2,3 (4H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,7 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,0 Hz), 4,3-4,45 (2H, m), 5,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 30

1-(3-Hidroxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1 g) en acetona (10 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,78 g), bencil 3-bromopropil éter (0,32 ml) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1-2/1) para dar 1-(3-benciloxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,77 g). Este material se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,25 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. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/2) para dar el compuesto del título (0,54 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,03 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,35 (9H, s), 1,9-2,1 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,1-3,35 (2H, m), 3,35-3,55 (2H, m), 3,95-4,1 (2H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,7 Hz), 4,49 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,95-7,0 (2H, m), 7,15-7,2 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 31

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

25 A una solución de 1-(3-hidroxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxi-fenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (40 mg) en metanol (2 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,04 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (18 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,0-2,1 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,0 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 4,43 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 32

1-(3-Aminopropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

40 A una solución de 1-(3-hidroxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxi-fenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,49 g) y trietilamina (0,11 ml) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,051 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, 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 1-(3-metanosulfoniloxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,53 g). A una solución de la 1-(3-metanosulfoniloxipropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina obtenida (0,16 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió azida sódica (16 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C 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 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 = 3/1) para dar 1-(3-azidopropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (94 mg). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (90 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,03 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,35 (9H, s), 1,9-2,05 (2H, m), 2,55-2,7 (2H, m), 2,85-3,1 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,7 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,8 Hz), 4,3-4,55 (2H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,65 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,95-7,0 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,8 Hz)

Ejemplo 33

1-(3-Aminopropil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 31 usando 1-(3-aminopropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en lugar de 1-(3-hidroxiopropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

10 1,95-2,1 (2H, m), 2,55-2,7 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,7 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 4,35-4,5 (2H, m), 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,0-7,1(2H, m), 8,29 (1H, d, J = 4,9 Hz)

Ejemplo 34

15

1-[3-(2-Aminoacetilamino)propil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución de 1-(3-aminopropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxi-fenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (60 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron ácido 2-benciloxi-carbonilaminoacético (17 mg), 1-hidroxibenzotriazol (11 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (26 mg) y trietilamina (0,037 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, 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 = 1/2-1/5) para dar 1-[3-[2-(benciloxicarbonilamino)acetilamino]propil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (48 mg). Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (20 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar 1-[3-(2-aminoacetilamino)propil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (39 mg) Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,02 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) y cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minuto de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) sucesivamente para dar el compuesto del título (6 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

30 2,0-2,15 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,4 (6H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,7 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,2 Hz), 4,3-4,45 (2H, m), 5,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 4,7 Hz)

Ejemplo 35

45

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo-[3, 4-b]piridina (75 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadieron 2-dimetilaminoetanol (9 mg), trifenilfosfina (26 mg) y azodicarboxilato de dietilo (solución al 40% en tolueno, 0,059 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 15/1) para dar 1-(2-dimetilaminoetil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (79 mg) Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,04 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 5/1-1/1) para dar el compuesto del título (16 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

50 2,3 (6H, s), 2,8-3,05 (4H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,5 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 4,47 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7, 8 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 4,6 Hz)

Ejemplo 36

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando 4-(2-hidroxietil)morfolina en lugar de 2-dimetilaminoetanol.

65

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,45-2,6 (4H, m), 2,8-3,05 (4H, m), 3, 1-3,25 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (8H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,2 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,9 Hz), 4,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,0-7, 1 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 4,7 Hz)

5

Ejemplo 37

4-[2-(4-Metoxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

10 Se preparó 4-[2-(4-metoxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]-piridin-3-ol de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 12 usando yodometano en lugar de bromuro de bencilo, después el compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando este material en lugar de 4-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-ol.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

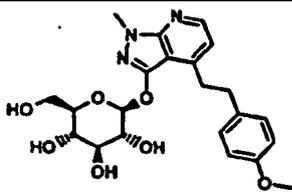
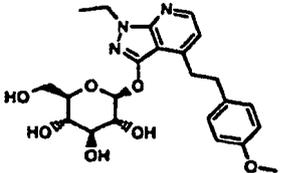
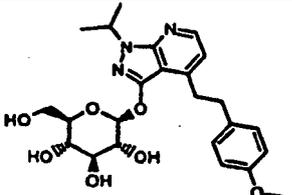
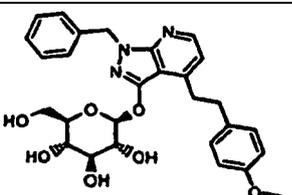
15 1,04 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,04 (1H, d, J = 7, 8 Hz), 6,7 (1H, d, J = 4, 9 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 8,3 (1H, d, J = 4,9 Hz), 9,76 (1H, s)

Ejemplos 38 a 41

20

Los compuestos descritos en la Tabla 1 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 24 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 1]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 38		2,9-3,05 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 3,93 (3H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 4,8 Hz)
Ejemplo 39		1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,9-3,05 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 5,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,1 Hz), 4,3-4,45 (2H, m), 5,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,6 Hz)
Ejemplo 40		1,48 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,0 Hz), 5,05-5,15 (1H, m), 5,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,85 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 4,8 Hz)
Ejemplo 41		2,9-3,05 (2H, m), 3,1-3,6 (6H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 4,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,83 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 5,48 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,1-7,3 (7H, m), 8,3 (1H, d, J = 4,8 Hz)

25

Ejemplo 42

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietyl)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

30 Se preparó 1-(2-hidroxietyl)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 30 usando bencil 2-bromoetil éter en lugar de bencil 3-bromopropil éter, después el compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 31 usando este material en lugar de 1-(3-hidroxiopropil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-pivaloiloxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,9 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,35-4,5 (2H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 4,9 Hz)

5

Ejemplo 43

1-[N-(Etoxicarbonilmetil)carbamoilmetil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 14 usando clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,65 (6H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,4 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 3,94 (2H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,05 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,09 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 4,7 Hz)

15

Ejemplo de Referencia 16

4-Bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol

20

A una solución de 2-bromoetanol (0,36 ml) y piridina (0,61 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloruro de pivaloil (0,62 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. 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, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar pivalato de (2-bromoetilo) (1,04 g). Una mezcla de 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,93 g), pivalato de (2-bromoetilo) (0,82 g), carbonato de cesio (1,27 g) y yoduro sódico (0,2 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 65 °C durante 6 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 = 4/1-3/1) para dar el compuesto del título (0,73 g).

25

30

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,02 (9H, s), 1,07 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,2 (9H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,0 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 1,6 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,1-7,25 (3H, m)

35

Ejemplo de Referencia 17

4-Bromo-1-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

40

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 16 usando yoduro de isopropilo en lugar de pivalato de (2-bromoetilo).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,06 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,19 (9H, s), 1,4-1,55 (6H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,0 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,7 Hz), 4,55-4,7 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (2H, m), 5,9-6,0 (1H, m), 7,05-7,25 (3H, m)

45

Ejemplo de Referencia 18

1-(2-Benciloxietil)-4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 16 usando bencil 2-bromoetil éter en lugar de pivalato de (2-bromoetilo).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,07 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,19 (9H, s), 3,75-3,9 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 5,0 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 1,7 Hz), 4,25-4,5 (4H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,5 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05-7,35 (8H, m)

55

Ejemplo de Referencia 19

4-Etinil-1-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

60

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 4 usando 4-bromo-1-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol en lugar de 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol.

65

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,06 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,2 (9H, s), 1,45-1,55 (6H, m), 3,33 (1H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,1 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,8 Hz), 4,6-4,7 (1H, m), 5. 25-5. 35 (1H, m), 5. 4-5. 5 (2H, m), 5. 9-5. 95 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 2,2 Hz), 7,2-7,3 (2H, m)

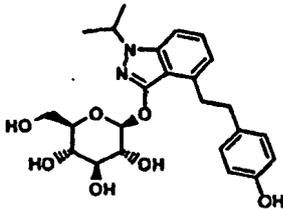
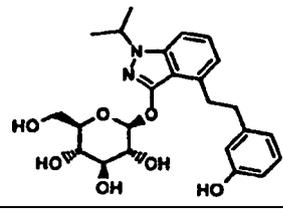
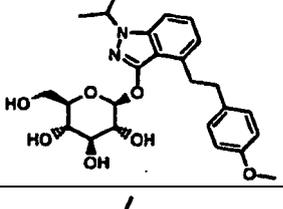
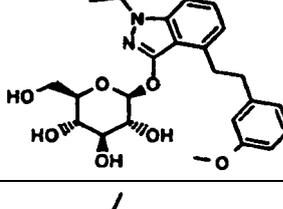
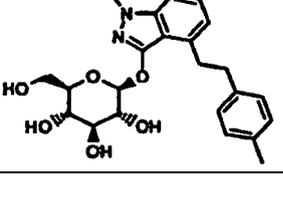
5

Ejemplos 44 a 53

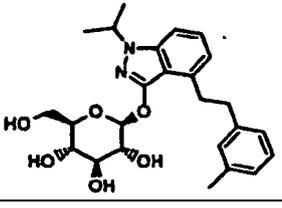
Los compuestos descritos en la Tabla 2 y la Tabla 3 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4 usando los materiales de partida correspondientes. Los compuestos descritos en el Ejemplo 51 y el Ejemplo 52 se prepararon sin la hidrogenación que se ha descrito en el Ejemplo 4.

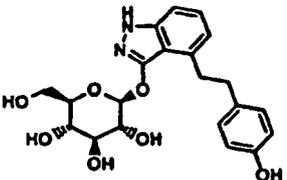
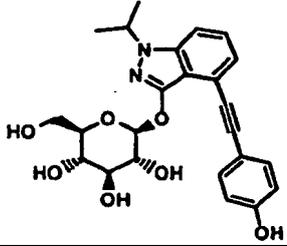
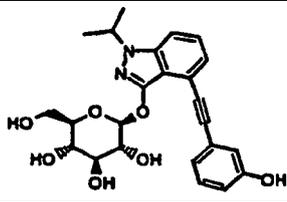
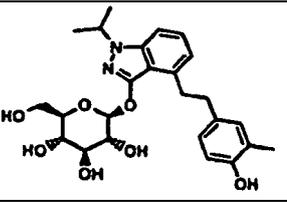
10

[Tabla 2]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 44		1,47 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,75-3,0 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,2 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 1,9 Hz), 4,7- 4,8 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65-6,8 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m)
Ejemplo 45		1,47 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,8-3,0 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,0 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,0 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7-6,8 (3H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m)
Ejemplo 46		1,47 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,8-3,05 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,3 Hz), 3,76 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 1,9 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,7- 6,85 (3H, m), 7,15-7,25 (4H, m)
Ejemplo 47		1,48 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,1 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,9 (4H, m), 7,1-7,25 (3H, m)
Ejemplo 48		1,48 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,29 (3H, s), 2,85-3,1 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,5 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,0-7,35 (6H, m)

[Tabla 3]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 49		1,48 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,85-3,1 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,3 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 1,8 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 5,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,35 (5H, m)

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 50		2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,0 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,8 (3H, m), 7,05-7,1 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 6,8 Hz)
Ejemplo 51		1,45-1,55 (6H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 3,6-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,83 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 1,4 Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,45-7,5 (2H, m)
Ejemplo 52		1,45-1,55 (6H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 4,9 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 1,9 Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m)
Ejemplo 53		1,45-1,5 (6H, m), 2,16 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,3 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,3 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 1,8 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15-7,25 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 20

1-(3-Benciloxipropoxi)-4-vinilbenceno

5

Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1 g), bencil 3-bromopropil éter (1,88 g), carbonato de cesio (3,2 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico en N,N-dimetilformamida (15 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 para dar 4-(3-benciloxipropoxi)-benzaldehído (2,21 g). A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,92 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió n-butil litio (2,71 mol/l de solución de n-hexano, 3,02 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 4-(3-benciloxipropoxi)benzaldehído (2,21 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, 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 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (1,4 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

2,05-2,15 (2H, m), 3,6-3,7 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,05-5,2 (1H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,6-6,75 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,25-7,4 (7H, m)

20

Ejemplo de Referencia 21

1-Benciloxi-4-vinilbenceno

25

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 20 usando bromuro de bencilo en lugar de bencil 3-bromopropil éter.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,07 (2H, s), 5,1-5,15 (1H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 17,6 Hz, 10,5 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,3-7,45 (7H, m)

30

Ejemplo de Referencia 22

1-Benciloxi-3-vinilbenceno

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 20 usando 3-hidroxibenzaldehído y bromuro de bencilo en lugar de 4-hidroxibenzaldehído y bencil 3-bromopropil éter, respectivamente.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

10 5,08 (2H, s), 5,2-5,3 (1H, m), 5,7-5,8 (1H, m), 6,68 (1H, dd, J = 17,5 Hz, 11,0 Hz), 6,85-6,9 (1H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,5 (5H, m)

Ejemplo 54

4-[(E)-2-(4-Benciloxifenil)vinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 1-benciloxi-4-vinilbenceno en lugar de estireno.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

20 0,99 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,19 (9H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 4,9 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 1,8 Hz), 5,13 (2H, s), 5,25-5,35 (1H, m), 5,45-5,6 (2H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,5 (11H, m), 7,55-7,7 (3H, m), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 55

25 1-Carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-indazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 12 usando 4-[(E)-2-(4-benciloxifenil)vinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol en lugar de 4-[2-(4-benciloxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

30 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,8-3,0 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,7 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,4 Hz), 4,8-4,95 (2H, m), 5,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,1 Hz)

35 Ejemplo 56

1-(2-Hidroxietil)-4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

40 Una mezcla de 1-(2-benciloxietil)-4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,85 g), 1-benciloxi-3-vinilbenceno (0,32 g), trietilamina (2 ml), acetato de paladio (II) (11 mg) y tris(2-metilfenil)-fosfina (30 mg) en acetonitrilo (8 ml) se calentó para reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. 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 = 4/1-3/1) para dar 1-(2-benciloxietil)-4-[(E)-2-(3-benciloxifenil)vinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,92 g). Este material se disolvió en acetato de etilo (10 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,3 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 = 2/1-1/1) para dar el compuesto del título (0,68 g).

50 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,05-1,2 (36H, m), 2,65-2,85 (1H, m), 2,95-3,2 (2H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,0-4,2 (4H, m), 4,25-4,35 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,6 (2H, m), 6,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,7-6,95 (4H, m), 7,1-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m)

55 Ejemplo 57

1-(2-Hidroxietil)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 56 usando 1-benciloxi-4-vinilbenceno en lugar de 1-benciloxi-3-vinilbenceno.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,05 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,9-4,1 (3H, m), 4,1-4,3 (4H, m), 4,74 (1H, s a), 5,25-5,35 (1H, m), 5,35-5,55 (2H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,8 (3H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m)

65

Ejemplo 58

4-{2-[4-(3-Hidroxiopropoxi)fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 56 usando 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol y 1-(3-benciloxipropoxi)-4-vinilbenceno en lugar de 1-(2-benciloxietil)-4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol y 1-benciloxi-3-vinilbenceno, respectivamente.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

- 10 1,04 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,89 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,85-3,9 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,05-4,15 (3H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 1,8 Hz), 5,25-5,3 (1H, m), 5,4-5,5 (2H, m), 6,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,8-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,2 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 6,9 Hz), 8,91 (1H, s)

15 Ejemplo 59

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietil)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-indazol

- 20 A una solución de 1-(2-hidroxietil)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,31 g) en metanol (6 ml) se le añadieron agua (0,6 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,16 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua. A la solución se le añadió ácido acético (0,45 ml), y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (0,14 g). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 25 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 2,7 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m)

Ejemplo 60

30

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-{2-[4-(3-hidroxiopropoxi)-fenil]etil}-1H-indazol

- 35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 59 usando 4-{2-[4-(3-hidroxiopropoxi)-fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol en lugar de 1-(2-hidroxietil)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,9-2,0 (2H, m), 2,8-3,05 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,65-3,8 (3H, m), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,1 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 7,1-7,25 (4H, m)

40 Ejemplo 61

4-{2-[4-(3-Hidroxiopropoxi)fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol

- 45 A una mezcla de 1-(2-hidroxietil)-4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (2 g), carbonato de cesio (1,64 g) y yoduro sódico (0,38 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió bencil 3-bromopropil éter (0,86 g), 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 salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (15 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (1,22 ml) y cloruro de pivaloil (0,93 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó 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 = 3/1) para dar 4-{2-[4-(3-benciloxipropoxi)fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (2,11 g). Este material se disolvió en acetato de etilo (20 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 2 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 = 2/1-1/1) para dar el compuesto del título (1,59 g).

60 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,02 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,0-2,1 (2H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,0-3,15 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,6 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,55 (2H, m), 6,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 7,15-7,2 (1H, m)

65

Ejemplos 62 a 64

Los compuestos descritos en la Tabla 4 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 61,

5

[Tabla 4]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm
Ejemplo 62		1,02 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,8 2,9 (1H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,0- 3,15 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,9- 4,0 (3H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,7 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,55 (2H, m), 6,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,15 (3H, m), 7,15-7,2 (1H, m)
Ejemplo 63		1,0-1,05 (18H, m), 1,1 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,9-4,0 (3H, m), 4,1-4,2 (3H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,6 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m)
Ejemplo 64		1,02 (9H, s), 1,03 (9H, s), 1,11 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 2,0- 2,1 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 2,9- 3,15 (2H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,8- 3,9 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,05- 4,2 (3H, m), 4,22 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,7 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,2- 5,3 (1H, m), 5,35-5,55 (2H, m), 6,06 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,65-6,9 (4H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,25(2H,m)

Ejemplo 65

10 3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietyl)-4-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino]propoxi}fenil)-etil]-1H-indazol

A una solución de 4-[2-[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil]-etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (1,59 g) y trietilamina (0,35 ml) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, 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 para dar 4-[2-[4-(3-metano-sulfoniloxipropoxi)fenil]etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (1,67 g). El compuesto obtenido (0,52 g) se disolvió en un disolvente mixto de acetonitrilo (2,5 ml) y etanol (2,5 ml). A la solución se le añadieron 2-amino-1,3-propanodiol (0,12 g) y yoduro sódico (77 mg), y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 horas. 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 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 = 20/1-10/1-8/1) para dar 4-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino]propoxi}fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (0,36 g). Este material se disolvió en metanol (6 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio monohidrato (75 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (0,21 g).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,9-2,05 (2H, m), 2,7-3,05 (5H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)

Ejemplos 66 a 87

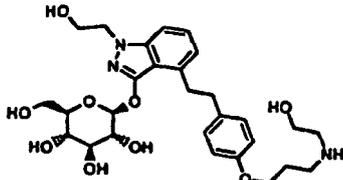
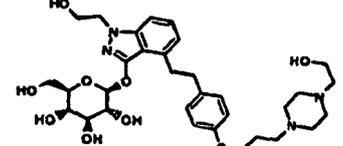
Los compuestos descritos en las Tablas 5 a 9 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 65 usando los materiales de partida correspondientes. Para la síntesis de los Ejemplos 84 a 86, antes de la hidrólisis que se ha descrito en el Ejemplo 65, los grupos hidroxilo se convirtieron en grupos amino de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 32.

[Tabla 5]

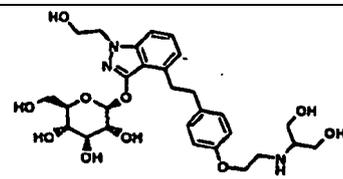
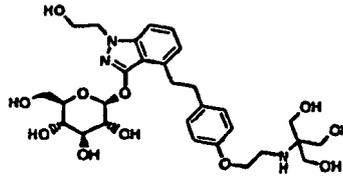
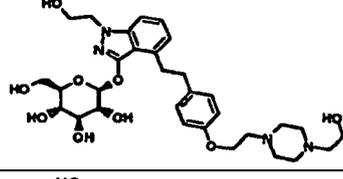
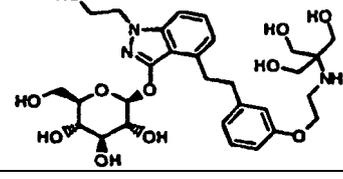
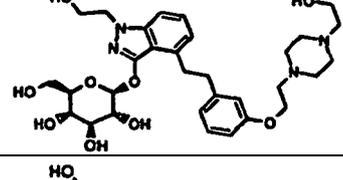
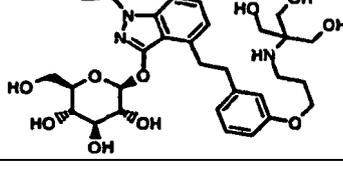
Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 66		2,0-2,1 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,8-3,2 (7H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,6 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 6,1 Hz, 1,7 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)
Ejemplo 67		1,01 (3H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,85-3,0 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (9H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,25 (4H, m)
Ejemplo 68		1,85-2,0 (2H, m), 2,75-3,0 (4H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (11H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 2,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 7,1-7,25 (4H, m)
Ejemplo 69		MS (ESI, m/z): 606 [M+H] ⁺
Ejemplo 70		1,85-2,0 (2H, m), 2,75-3,0 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (11H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,7 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 2,3 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m)

[Tabla 6]

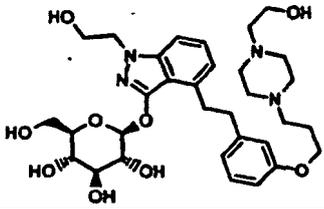
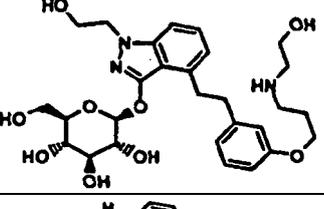
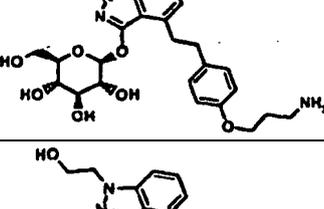
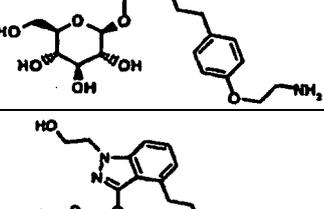
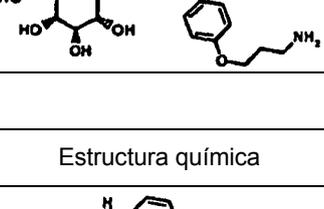
Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 71		1,55-1,75 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,15-2,45 (8H, m), 2,55-3,65 (12H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 5,1 Hz), 3,8-4,15 (5H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 72		1,3 (6H, s), 1,85-2,0 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,7 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 73		1,9-2,0 (2H, m), 2,3-2,8 (12H, m), 2,8-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (8H, m), 3,88 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 7,1-7,25 (4H, m)

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 74		1,95-2,1 (2H, m), 2,75-3,0 (6H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 75		1,9-2,05 (2H, m), 2,4-2,8 (12H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,0 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)

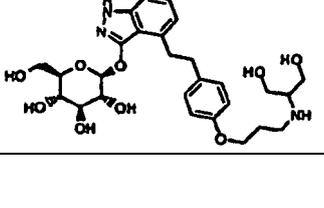
[Tabla 7]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 76		2,7-3,2 (6H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 77		2,8-3,2 (5H, m), 3,25-3,65 (11H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 4,06 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,72, (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 78		2,45-3,05 (14H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (8H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 79		2,85-3,1 (4H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (11H, m), 3,7 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,1 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 4,0-4,15 (2H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,95 (4H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
Ejemplo 80		2,45-3,05 (14H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,75 (8H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,4 Hz); 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,95 (4H, m), 7,1-7,3 (3H, m)
Ejemplo 81		1,85-2,0 (2H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (11H, m), 3,7 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 5,5 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,65-6,9 (4H, m), 7,1-7,3 (3H, m)

[Tabla 8]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 82		1,9-2,05 (2H, m), 2,45-2,75 (12H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,75 (8H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,0 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,65-6,9 (4H, m), 7,1-7,3 (3H, m)
Ejemplo 83		1,9-2,05 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,75 (8H, m), 3,8-3,95 (3H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,3 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65-6,9 (4H, m), 7,1-7,3 (3H, m)
Ejemplo 84		1,85-1,95 (2H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,5 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7-6,85 (3H, m), 7,1-7,25 (4H, m)
Ejemplo 85		2,8-3,0 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,7 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 3,97 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 1,5 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m)
Ejemplo 86		1,8-2,0 (2H, m), 2,75-3,0 (4H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 5,7 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,1-7,3 (4H, m)

[Tabla 9]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 87		1,9-2,05 (2H, m), 2,7-3,25 (6H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 6,8,6,9 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m)

5 Ejemplo 88

1-Carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etilamino]propoxi}-fenil)etil]-1H-indazol

- 10 Una mezcla de 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[2-(4-{3-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etilamino]propoxi}fenil)-etil]-1H-indazol (57 mg), 2-bromoacetoamida (41 mg), carbonato de cesio (97 mg) y una cantidad catalítica de yoduro sódico en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) y cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPCELL PAK
- 15 UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minuto de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) sucesivamente para dar el compuesto del título (7 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,9-2,05 (2H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (11H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,9 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,0 Hz), 4,0-4,1 (2H, m), 4,89 (2H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,1-7,35 (4H, m)

20

Ejemplo 89

4-[2-(4-Bromofenil)etnil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol

5 Se preparó 4-etnil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 4 usando 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol en lugar de 4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol. Después, el compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 usando este material y 1-bromo-4-yodobenceno en lugar de 4-etnil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol y 4-yodo-2-metilfenol.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

0,98 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,17 (9H, s), 3, 95-4,05 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,8 Hz), 4,35-4,5 (4H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,3-5,4 (1H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 6,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,2-7,35 (3H, m), 7,5-7,6 (4H, m)

Ejemplo 90

4-[2-(4-{3-[1-Carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol

20 Una mezcla de 4-[2-(4-bromofenil)etnil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (0,35 g), ácido 3-butenoico (64 mg), acetato de paladio (II) (4 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (11 mg) en trietilamina (4 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. A la mezcla se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración, y la capa orgánica se separó. 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 disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron clorhidrato de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (documento WO2004/014932A1, 0,26 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,32 g) y trietilamina (0,52 ml), y la mezcla se agitó a 45 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, 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 = 3/1-2/1-3/2) y gel de sílice aminopropilado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2-1/1) sucesivamente para dar 4-[2-(4-{{(E)-3-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)etnil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (0,3 g). Este material se disolvió en acetato de etilo (6 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,27 g).

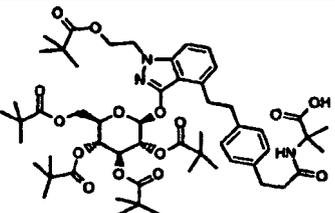
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

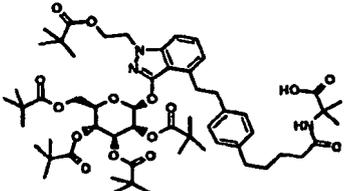
1,01 (9H, s), 1,02 (9H, s), 1,11 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,18 (9H, s), 1,55-1,65 (6H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,9-3,15 (2H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,0 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 12, 5 Hz, 1,7 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,55 (2H, m), 6,0-6,1 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,05-7,25 (6H, m)

Ejemplos 91 a 92

Los compuestos descritos en la Tabla 10 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 90 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 10]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN δ ppm
Ejemplo 91		(CDCl ₃) 1,017 (9H, s), 1,023 (9H, s), 1,12 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,49 (6H, s), 2,53 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,8-2,9 (1H, m), 2,9-3,15 (4H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,0 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 1,7 Hz), 4,3-4,5 (4H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 5,45,5,55 (1H, m), 5,86 (1H, s a), 6,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,7 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,05-7,25 (6H, m)

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN δ ppm
Ejemplo 92		(CD ₃ OD)0,91(9H, s), 1,03 (9H, s), 1,07 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,45 (6H, s), 1,55-1,7 (4H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,7- 2,85 (1H, m), 2,85-3,1 (2H, m), 3,15-3,35 (1H, m), 4,05- 4,3 (3H, m), 4,35-4,6 (4H, m), 5,2- 5,4 (2H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,65-6,75 (1H, m), 7,0-7,3 (6H, m)

Ejemplo 93

5 3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-1-(2-hidroxietyl)-4-[2-(4-{3-[1-{4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)-etilcarbamoil]propil}fenil)etil]-1H-indazol

A una solución de 4-[2-(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (40 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 1-(2-hidroxietyl) piperazina (6 mg), 1-hidroxibenzotriazol (6 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (11 mg) y trietilamina (0,016 ml), y la mezcla se agitó a 50 °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 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 = 10/1-8/1) para dar 4-[2-(4-{3-[1-{4-(2-hidroxietyl)-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1-(2-pivaloiloxietil)-1H-indazol (22 mg). Este material se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio monohidrato (8 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,1 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato potásico, y la mezcla se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (11 mg).

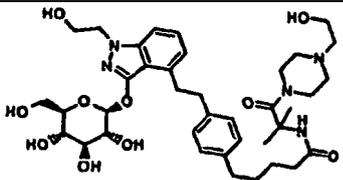
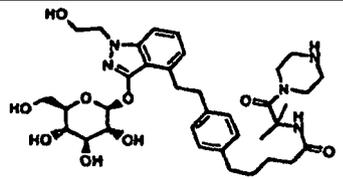
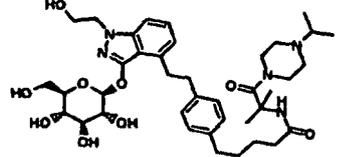
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

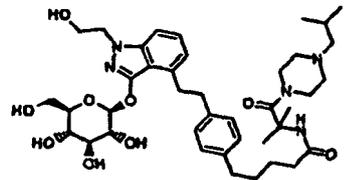
1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,4-2,55 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (12H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5, 3 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

Ejemplos 94 a 106

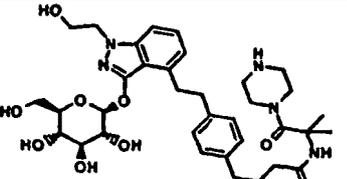
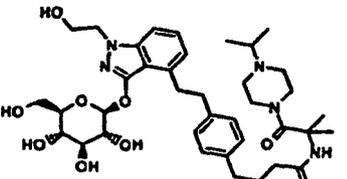
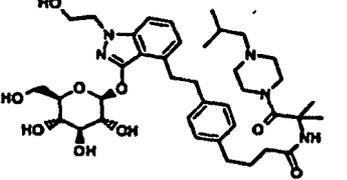
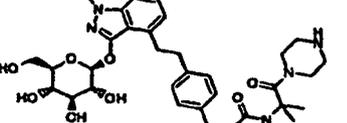
Los compuestos descritos en las Tablas 11 a 14 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 22 o el Ejemplo 93 usando los materiales de partida correspondientes.

[Tabla 11]

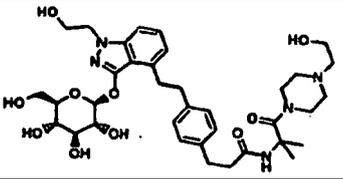
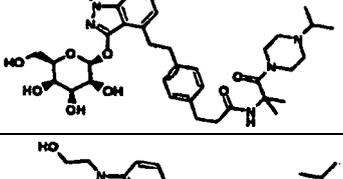
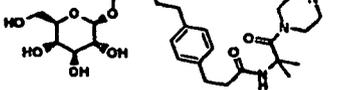
Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 94		1,43 (6H, s), 1,55-1,7 (4H, m), 2,2 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,35-2,55 (6H, m), 2,6 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (12H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 1,6 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15- 7,3 (4H, m)
Ejemplo 95		1,42 (6H, s), 1,55-1,7 (4H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,6 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,65-2,8 (4H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 1,7 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)
Ejemplo 96		1,03 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,43 (6H, s), 1,55-1,7 (4H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,4-2,55 (4H, m), 2,55-2,7 (3H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85- 3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 1,6 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

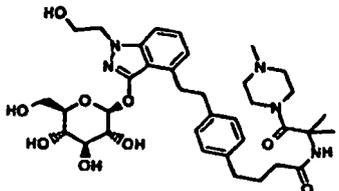
Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 97		0,9 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,43 (6H, s), 1,55-1,7 (4H, m), 1,7-1,85 (1H, m), 2,07 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,2 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,25- 2,45 (4H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,85- 3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

[Tabla 12]

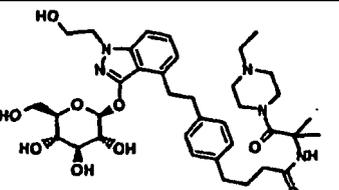
Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 98		1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65- 2,8 (4H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 1,8 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15- 7,3 (4H, m)
Ejemplo 99		1,04 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,43 (6H, s), 1,8 1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,4- 2,55 (4H, m), 2,55- 2,7 (3H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 1,3 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)
Ejemplo 100		0,9 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,43 (6H, s), 1,7-1,95 (3H, m), 2,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,25-2,4 (4H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1- 3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H,m)
Ejemplo 101		1,367 (3H, s), 1,370 (3H, s), 2,4-3,05 (10H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,6 (9H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,5 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 1,3 Hz), 7,1-7,3 (6H, m)

[Tabla 13]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 102		1,369 (3H, s), 1,372 (3H, s), 2,25- 2,55 (8H, m), 2,8-3,05 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (12H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,3 (6H, m)
Ejemplo 103		0,95-1,1 (6H, m), 1,372 (3H, s), 1,375 (3H, s), 2,3-2,55 (6H, m), 2,55-2,7 (1H, m), 2,8-3,05 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (9H, m), 3,69 (1H, dd, J=12,3 Hz, 5,7 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,7- 6,8 (1H, m), 7,1-7,3 (6H, m)
Ejemplo 104		0,8-0,95 (6H, m), 1,367 (3H, s), 1,370 (3H, s), 1,7-1,85 (1H, m), 2,06 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,15-2,45 (4H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,8-3,05 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (9H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,7 Hz), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,1-7,3 (6H, m)

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 105		1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,26 (3H, s), 2,3-2,45 (4H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 1,5 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

[Tabla 14]

Ejemplo número	Estructura química	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ ppm
Ejemplo 106		1,09 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,3-2,5 (6H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,3 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 1,4 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m)

Ejemplo 107

5

4-{2-[4-(3-Aminopropoxi)fenil]etil}-1-carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

A una solución de 4-(2-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]etil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,35 g) y trietilamina (0,089 ml) en diclorometano (4 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,036 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, 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 para dar 4-{2-[4-(3-metanosulfoniloxipropoxi)fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,35 g). El compuesto obtenido (0,1 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 ml). A la solución se le añadió azida sódica (11 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 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 = 3/1-2/1) para dar 4-{2-[4-(3-azidopropoxi)fenil]etil}-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (76 mg). Este material se disolvió en un disolvente mixto de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio monohidrato (19 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,05 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar 4-{2-[4-(3-azidopropoxi)fenil]etil}-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (44 mg). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 ml). A la solución se le añadieron 2-bromoacetoamida (24 mg), carbonato de cesio (57 mg) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 8/1-5/1) sucesivamente para dar 4-{2-[4-(3-azidopropoxi)fenil]etil}-1-carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (36 mg). A este material se le añadieron metanol (3 ml), tetrahidrofurano (3 ml) y polvo de paladio al 10%-carbono (30 mg), 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 disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. El residuo se trató con acetato de etilo y se recogió por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg).

35 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,9-2,05 (2H, m), 2,8-3,05 (4H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,65 (5H, m), 3,69 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 5,7 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,85-5,0 (2H, m), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,1-7,35 (4H, m)

40 Ejemplo 108

4-[2-(4-{(E)-3-[1-[4-(Benciloxicarbonil)piperazin-1-il]-carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)-etinil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

45 Se disolvió 4-(2-[4-[(E)-3-carboxioprop-1-enil]fenil]etinil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,19 g), que se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 y el Ejemplo 21 usando los

materiales de partida correspondientes, en N,N-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadieron 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benciloxicarbonil)piperazina (documento WO2004/014932A1, 0,16 g), 1-hidroxibenzotriazol (93 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,13 g) y trietilamina (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se lavó 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 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-diclorometano/metanol = 40/1) para dar el compuesto del título (0,12 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,01 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,16 (9H, s), 1,17 (9H, s), 1,57 (6H, s), 3,15-3,2 (2H, m), 3,45-3,75 (8H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 12, 4 Hz, 5,6 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 12, 4 Hz, 1,8 Hz), 5,15 (2H, s), 5,2-5,3 (1H, m), 5,35-5,5 (2H, m), 6,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,3-6,4 (1H, m), 6,5-6,65 (2H, m), 7,2-7,45 (10H, m), 7,6-7,65 (2H, m), 9,04 (1H, s)

Ejemplo 109

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

A una solución de 4-[2-(4-{(E)-3-[1-{4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (34 mg) en metanol (3 ml) 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, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar 4-{2-[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)-carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (30 mg). Este material se disolvió en metanol (3 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio monohidrato (6 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,1 ml), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (17 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65-2,8 (4H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,88 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 1,8 Hz), 5,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,05-7,3 (6H, m)

Ejemplo 110

1-Carbamoilmetil-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-{2-[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)etil]-1H-indazol}

A una solución de 4-[2-(4-{(E)-3-[1-{4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)etil]-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (73 mg) en acetona (4 ml) se le añadieron 2-bromoacetoamida (18 mg), carbonato de cesio (54 mg) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se lavó dos veces con 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: diclorometano/metanol = 40/1-30/1) para dar 4-[2-(4-{(E)-3-[1-{4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}-fenil)etil]-1-carbamoilmetil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (54 mg). El compuesto del título (10 mg) se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 109 usando este material como el material de partida.

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,5-2,85 (6H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,1-3,25 (1H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,87 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 4,8-4,95 (2H, m), 5,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,05-7,35 (6H, m)

Ejemplo 111

4-Bencil-1-(2-hidroxietil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol

A una suspensión de 1-(2-benciloxietil)-4-bromo-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (0,17 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió bromuro de bencil cinc (0,5 mol/l de solución de tetrahidrofurano, 0,8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, 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 = 5/1-5/2) para dar 4-bencil-1-(2-benciloxietil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (40 mg). Este material se disolvió en acetato de etilo (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (20 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material

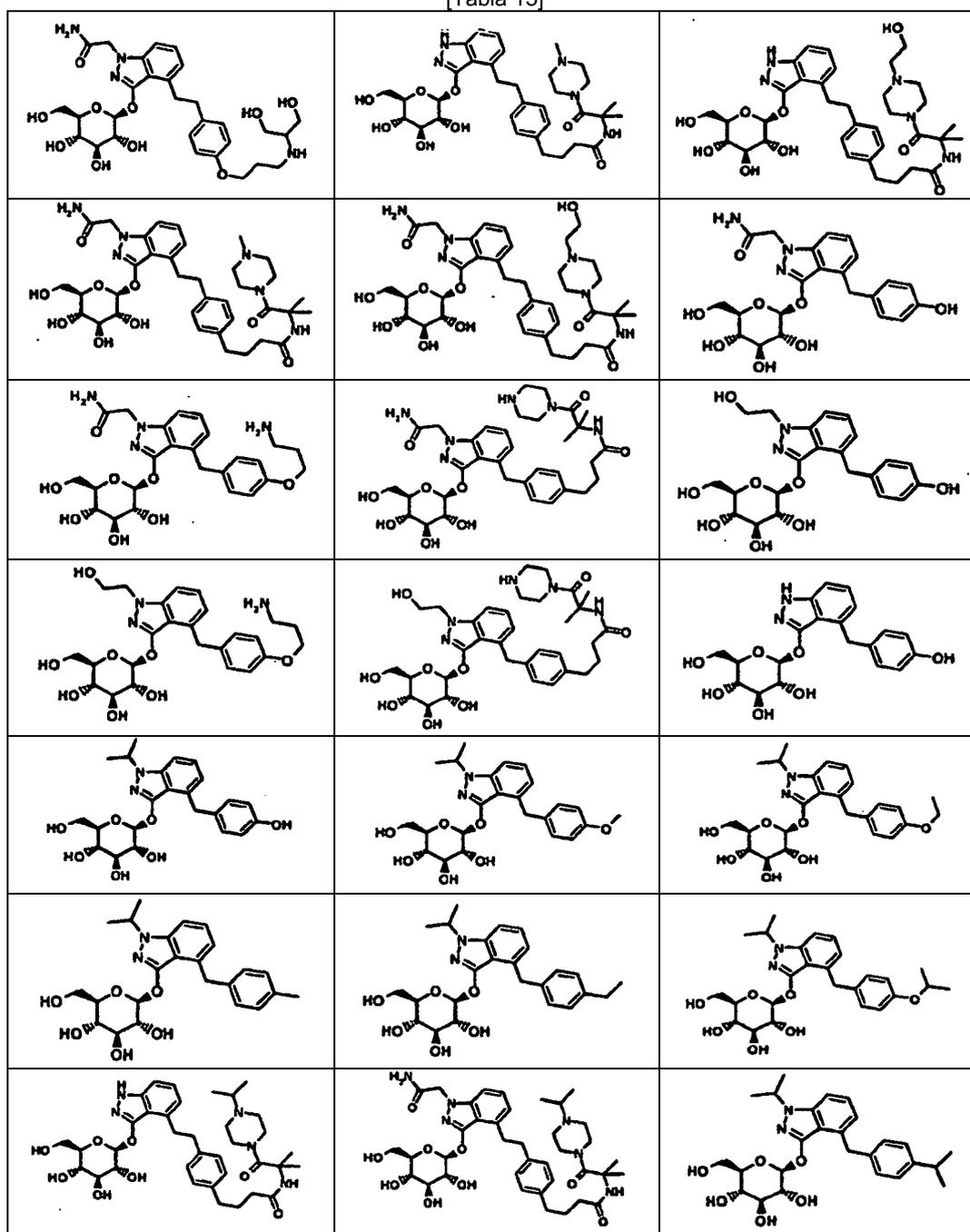
insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar 4-bencil-1-(2-hidroxi-etil)-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-indazol (32 mg). Este material se disolvió en metanol (0,5 ml) - tetrahidrofurano (0,5 ml). A la solución se le añadió hidróxido de litio monohidrato (9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (15 mg).

$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ ppm:

3,35-3,6 (4H, m), 3,67 (1H, dd, $J = 12,0$ Hz, 5,4 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 4,29 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,35 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 5,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,35 (7H, m)

Los compuestos descritos en la Tabla 15 pueden prepararse de una manera similar a la que se ha descrito en los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia anteriores.

[Tabla 15]



Ejemplo de Ensayo 1

Ensayo de los efectos inhibidores sobre la actividad del SGLT1 humano

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

La biblioteca ADNc se preparó por amplificación por PCR por transcripción inversa del ARN total proveniente del intestino delgado humano (Ori gen) utilizando el oligo-dT como cebador. Utilizando esta biblioteca de ADNc como matriz, se amplificó el fragmento de ADN que codifica las 1 a 2005 pb del SGLT1 humano (REGISTRO: M54847),
10 que había sido informado por Hediger y col., por el método PCR y se insertó en un sitio de multiclonación en pcADN3.1 (-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada se emparejaba perfectamente con la secuencia indicada anteriormente.

15 2) Establecimiento de una línea celular que expresa establemente SGLT1 humano

El vector de expresión del SGLT1 humano se digirió con Scal en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en células CHO-K1 por lipofección (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Se seleccionaron las líneas resistentes a la Neomicina por cultivo en un medio que contenía G418 (1 mg/ml LIFE TECHNOLOGIES), y entonces se midió la actividad contra la captación de metil- α -D-glucopiranosido por el método descrito posteriormente. La línea celular
20 que mostraba la mayor actividad de captación, se seleccionó y se designó como CS1-5-11D. Las células CS1-5-11D se cultivaron en presencia de G418 a 200 μ g/ml.

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

25 Las células CS1-5-11D se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos con una densidad de 3×10^4 y se cultivaron durante 2 días, y se utilizaron en el ensayo de captación. Una mezcla de α -MG no marcado (Sigma) y α -MG marcado con 14 C (Amersham Pharmacia Biotech) se añadió al tampón de captación (pH 7,4; que contenía cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil] etano ácido sulfónico 10 mM y tris (hidroximetil) aminometano 5 mM) con una concentración final de 1
30 mM. Un compuesto de ensayo se disolvió en dimetil sulfoxido, y luego se diluyó apropiadamente en agua destilada. La solución del compuesto de ensayo se añadió al tampón de captación que contenía 1 mM de α -MG, y se designó como tampón de medición. Para el grupo 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 contiene cloruro de colina 140 mM en vez de cloruro sódico. Después de eliminar el medio de cultivo de las células CS1-5-11D, se
35 añadieron 180 μ l de tampón de pre-tratamiento (el tampón de captación basal sin α -MG) a cada pocillo y se incubó a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir el mismo tratamiento, se eliminó el tampón de pre-tratamiento. A cada pocillo se le añadieron 75 μ l del tampón de medición o del tampón de captación basal y se incubaron a 37 °C durante 1 hora. Después de eliminar el tampón de medición, se lavaron las células dos veces con 180 μ l por pocillo con el tampón de lavado (el tampón de captación basal que contiene α -MG no marcado 10 mM). Se solubilizaron las
40 células con 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido sódico. Los lisados celulares se transfirieron a placas PicoPlates (Packard), y luego se les añadió 150 μ l de MicroScint-40 (Packard) y se mezcló. Se midió la radioactividad por medio de un contador de micro-centelleo TopCount (Packard). Se fijó como un cien % a la diferencia entre la captación del grupo control y la captación basal, y se calculó la captación de metil- α - D- glucopiranosido para cada concentración de fármaco. La concentración de fármaco, a la que se inhibió el 50% de la
45 captación de metil- α - D- glucopiranosido (valor CI_{50}), se calculó utilizando el gráfico logit. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

[Tabla 16]

Compuesto de ensayo	Valor de CI_{50} (nM)
Ejemplo 5	12
Ejemplo 12	100

Ejemplo de Ensayo 2

50

Ensayo de los efectos inhibidores de la actividad de SGLT2 humano

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

55 La biblioteca ADNc se preparó por amplificación por PCR por transcripción inversa del ARN total proveniente del riñón humano (Ori gen) utilizando el oligo-dT como cebador. Utilizando esta biblioteca de ADNc como matriz, el fragmento de ADN que codifica las 2 a 2039 pb del SGLT2 humano (REGISTRO: M95549, M95299), que había sido informado por R. G. Wells y col., se amplificó por el método PCR y se insertó en un sitio de multiclonación de ADNpc3.1 (-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada se emparejaba perfectamente con la secuencia indicada
60 anteriormente.

2) Establecimiento de una línea celular que expresa establemente SGLT2 humano

El vector de expresión del SGLT2 humano se digirió con Sca I en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en células CHQ-K1 por lipofección (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN). Se seleccionaron las líneas resistentes a la Neomicina por cultivo en un medio que contenía G418 (1 mg/ml LIFE TECHNOLOGIES), y entonces se midió la actividad contra la captación de metil- α -D-glucopiranosido por el método descrito posteriormente. La línea celular que mostraba la mayor actividad de captación, se seleccionó y se designó como CS2-5E. Las células CS2-5E se cultivaron en presencia de G418 a 200 μ g/ml.

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

Las células CS2-5-E se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos con una densidad de 3×10^4 y se cultivaron durante 2 días, y se utilizaron en el ensayo de captación. Una mezcla de α -MG no marcado (Sigma) y α -MG 14 C marcado (Amersham Pharmacia Biotech) se añadió al tampón de captación (pH 7,4; que contenía cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] etano ácido sulfónico 10 mM y tris (hidroximetil) aminometano 5 mM) con una concentración final de 1 mM. Un compuesto de ensayo se disolvió en dimetil sulfóxido, y luego se diluyó apropiadamente en agua destilada. La solución del compuesto de ensayo se añadió al tampón de captación que contenía 1 mM de α -MG, y se designó como tampón de medición. Para el grupo 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 vez de cloruro sódico. Después de eliminar el medio de cultivo de las células CS1-5-11D, se añadieron 180 μ l de tampón de pre-tratamiento (el tampón de captación basal sin α -MG) a cada pocillo y se incubó a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir el mismo tratamiento, se eliminó el tampón de pre-tratamiento. A cada pocillo se le añadieron 75 μ l del 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, se lavaron las células dos veces con 180 μ l por pocillo con el tampón de lavado (el tampón de captación basal que contenía α -MG no marcado 10 mM). Se solubilizaron las células con 75 μ l por pocillo de 0,2 mol/l de hidróxido sódico. Los lisados celulares se transfirieron en placas PicoPlates (Packard), y luego se les añadió 150 μ l de MicroScint-40 (Packard) y se mezcló. Se midió la radioactividad por medio de un contador de micro-centelleo TopCount (Packard). Se fijó como un cien % a la diferencia entre la captación del grupo control y la captación basal, y se calculó la captación de metil- α - D- glucopiranosido para cada concentración de fármaco. La concentración de fármaco, a la que se inhibió el 50% de la captación de metil- α - D- glucopiranosido (valor CI_{50}), se calculó utilizando el gráfico logit. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

[Tabla 17]

Compuesto de ensayo	Valor de CI_{50} (nM)
Ejemplo 4	90
Ejemplo 17	68

Ejemplo de Ensayo 3

Ensayo de efectos inhibidores en el aumento del nivel de glucosa en la sangre de ratas

1) Preparación del modelo de rata diabética

Se les inyectó nicotinamida (230 mg/kg) a ratas Wistar macho (Charles River Japón), de 8 semanas de edad, por vía intraperitoneal. Quince minutos después de la inyección, se les inyectó estreptozotocina (85 mg/kg) por vía intravenosa en la vena caudal bajo anestesia con éter. Después de una semana, las ratas se dejaron en ayunas una noche y luego se les hizo un ensayo de tolerancia a la glucosa (2 g/kg). Las ratas que mostraron una concentración de carga de glucosa por encima de 260 mg/dl, 1 hora después, se seleccionaron para hacer el ensayo de tolerancia a alimentación líquida.

2) Ensayo de tolerancia a alimentación líquida

Después de una noche en ayunas, se administró a las ratas un compuesto de ensayo (0,5, 2 mg/kg), que se disolvió en agua destilada en el grupo de tratamiento con el fármaco, o solo agua destilada en el grupo de control. Inmediatamente después de la administración del compuesto, se les dio por vía oral 4,5 kcal/rata de alimento líquido (N° 038, dieta de control, variada con dextrina y maltosa; Oriental Yeast Co., Ltd). Se recogió sangre de la arteria caudal inmediatamente antes y después de la administración en varios tiempos, y se trató con heparina inmediatamente. La sangre se centrifugó, y se recogió el plasma para cuantificar la concentración de glucosa en el plasma por el método de la glucosa oxidasa. Las concentraciones de glucosa en el plasma en el pre-tratamiento (0 h), y 0,5 y 1 hora después de la administración del fármaco, se muestran en la Tabla 18. Los valores de la Tabla se presentan como la media \pm E.E.

[Tabla 18]

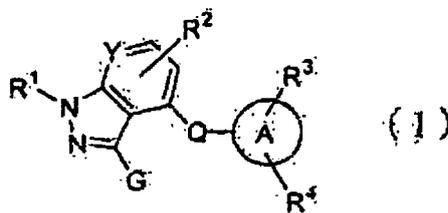
Compuesto de ensayo	Concentración de glucosa en el plasma (mg/dl)		
	0 h	0,5 h	1 h
Control	117 ± 2	224 ± 31	215 ± 24
Ejemplo 59 0,5 mg/kg	109 ± 2	173 ± 7	186 ± 6
Ejemplo 59 2 mg/kg	115 ± 3	141 ± 3	153 ± 4

Aplicabilidad Industrial

- 5 Los derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representados por la anterior fórmula (I) de la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y profármacos de los mismos ejercen una actividad inhibidora del SGLT humano y puede suprimir el aumento del nivel de glucosa en la sangre o bajar el nivel de glucosa en la sangre inhibiendo la absorción de hidratos de carbono tales como la glucosa en el intestino delgado o inhibiendo la reabsorción de glucosa en el riñón. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar excelentes agentes para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como diabetes, hiperglucemia posprandial, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas u obesidad.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula general (I):



5 donde

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo halo(alquilo C₁₋₆), un grupo hidroxil(alquilo C₁₋₆), un grupo dihidroxil(alquilo C₁₋₆), un grupo alcoxi C₁₋₆(alquilo C₁₋₆), un grupo alcocixarbonil C₂₋₇(alquilo C₁₋₆), un grupo carboxil(alquilo C₁₋₆), un grupo alquenilo C₂₋₆, -J-H (R⁵) -Z¹, -J-CON(R⁵)-Z¹, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (a) a (d) que pueden tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α en el anillo;

(a) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (b) un grupo cicloalquil C₃₋₇(alquilo C₁₋₆), (c) un grupo acilo C₆₋₁₀ o (d) un grupo aril C₆₋₁₀(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 hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinoxil C₂₋₅, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alqueniloxil C₂₋₅, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alqueniltio 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), un grupo hidroxil (alquenilo 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 (alquenilo 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), un grupo alcocixarbonil C₂₋₇ (alquenilo C₂₋₆), un grupo alcocixarbonil C₂₋₇ (alcoxi C₁₋₆), un grupo alcocixarbonil C₂₋₇ (alquiltio C₁₋₆), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, -U-V-W-N(R⁶)-Z², o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (xxviii) que pueden tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α en el anillo;

(1) un grupo arilo C₆₋₁₀, (ii) aril C₆₋₁₀-O-, (iii) aril C₆₋₁₀-S-, (iv) un grupo aril C₆₋₁₀ (alquilo C₁₋₆), (v) un grupo aril C₆₋₁₀ (alcoxi C₁₋₆), (vi) un grupo aril C₆₋₁₀ (alquiltio C₁₋₆), (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) cicloalquil C₃₋₇-O-, (xv) cicloalquil C₃₋₇-S-, (xvi) un grupo cicloalquil C₃₋₇ (alquilo C₁₋₆), (xvii) un grupo cicloalquil C₃₋₇ (alcoxi C₁₋₆), (xviii) un grupo cicloalquil C₃₋₇ (alquiltio C₁₋₆), (xix) un grupo heterocicloalquilo, (xx) heterocicloalquil-O-, (xxi) heterocicloalquil-S-, (xxii) un grupo heterocicloalquil (alquilo C₁₋₆), (xxiii) un grupo heterocicloalquil (alcoxi C₁₋₆), (xxiv) un grupo heterocicloalquil (alquiltio C₁₋₆), (xxv) un grupo amino cíclico aromático, (xxvi) un grupo amino cíclico aromático (alquilo C₁₋₆), (xxvii) un grupo amino cíclico aromático (alcoxi C₁₋₆), o (xxviii) un grupo amino cíclico aromático (alquiltio C₁₋₆),

J representa un grupo alquilelo C₁₋₆ que puede tener un grupo hidroxil, o un grupo alquenileno C₂₋₆;

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 sea -O- o -S-);

V representa un grupo alquilelo 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;

Z¹ y Z² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcocixarbonilo C₂₋₇, un grupo aril C₆₋₁₀ (alcocixarbonilo C₂₋₇), un grupo formilo, -R^A, -COR^B, -SO₂R^B, -CON(R^C)R^D, -CSN(R^C)R^D, -SO₂NHR^A o -C(=NR^E)N(R^F)R^G;

R⁵, R⁶, R^A, R^C y R^D representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera 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 cualquiera 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 Z¹ y R⁵ o ambos de Z² y R⁶ se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α;

o R^C y R^D se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera 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 cualquiera 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 cualquiera 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.

R⁵, R^F y R^G representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo acilo C₂₋₇, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo aril C₆₋₁₀ (alcoxicarbonilo C₂₋₇), un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo sulfamoilo, un grupo carbamimidoilo o un grupo alquilo C₁₋₆ que pueden tener cualquiera de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β;

o R^E y R^F se unen juntos para formar un grupo etileno;

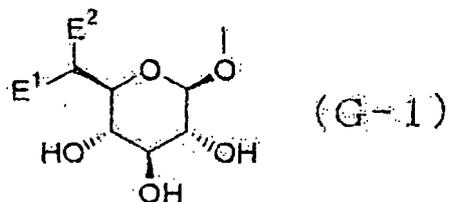
o R^F y R^G se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes α;

Y representa CH o N;

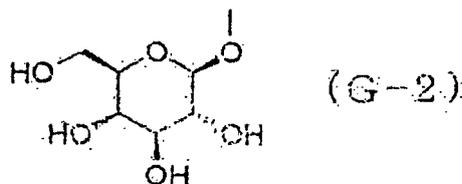
Q representa -alquileo C₁₋₆-, -alquenileno C₂₋₆-, -alquinileno C₂₋₆-, -alquileo C₁₋₆-O-, -alquileo C₁₋₆-3-, -O-alquileo C₁₋₆-, -S-alquileo C₁₋₆-, -alquileo C₁₋₆-C-alquileo C₁₋₆-, -alquileo C₁₋₆-S-alquileo C₁₋₆-, -CON(R⁷)-, -N(R⁷)CO-, -alquileo C₁₋₆-CON(R⁷)- o -CON(R⁷)-alquileo C₁₋₆-;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆; el anillo A representa un grupo arilo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo;

G representa un grupo representado por una fórmula:



o una fórmula:



E¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxilo;

E² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo hidroximetilo;

[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), 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 alquil C₁₋₆ sulfonilamino, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilamino(alquilo C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON (R^H) R^I

[grupo de sustituyentes β]

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

(xxxvii) un grupo arilo C₆₋₁₀, (xxxviii) aril C₆₋₁₀-O-, (xxxix) un grupo aril C₆₋₁₀ (alcoxi C₁₋₆), (xxxx) un grupo aril C₆₋₁₀ (alquiltio C₁₋₆), (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxvii) heteroaril-O-, (xxxviii) un grupo cicloalquilo C₃₋₇, (xxxvii) 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 puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes γ,

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

[grupo de sustituyentes γ]

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(alquil C₁₋₆)]amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di (alquil C₁₋₆) ureido, un

grupo mono o di[hidroxi(alquil C₁₋₆)]ureido, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)sulfamida, un grupo mono o di[hidroxi(alquil C₁₋₆)]-sulfamida, un grupo acil C₂₋₇amino, un grupo amino(acil C₂₋₇ amino), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo carbamoil(alquilsulfonilamino C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇ y -CON(R^J)R^K

5 [grupo de sustituyentes δ]

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 alcocarbonil C₂₋₇(alquilo C₁₋₆), 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[hidroxi(alquil C₁₋₆)]amino, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilamino(alquilo C₁₋₆), un grupo carboxi, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo sulfamoilo y -CON(R^J)R^K

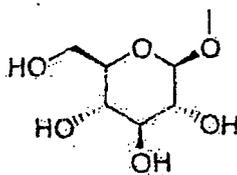
10 R^J y R^K representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di(alquil C₁₋₆)amino, un grupo alcocarbonilo C₂₋₇ y un grupo carbamoilo;

15 o ambos de R^J y R^K se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre 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 alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo alcoxi C₂₋₇-carbonil(alquilo C₁₋₆) y un grupo carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 2. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q representa un grupo etileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q representa un grupo metileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 4. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde G representa un grupo representado por la fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde 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 de los mismos.

35 6. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 5, donde el anillo A representa un anillo de benceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 7. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 5, donde el anillo A representa un anillo de piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 8. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 5, donde R³ representa un átomo de nitrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo hidroxilo(alquilo C₁₋₆), un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o -U^a-V^a-W^a-N(R^{6a})-Z^{2a}-; U^a representa -O- o un enlace sencillo y con la condición de que al menos uno de V^a y W^a no represente un enlace sencillo cuando U^a represente -O-; V^a representa un grupo alquilenilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆ o un enlace sencillo; W^a representa -CO- o un enlace sencillo; Z^{2a} representa un átomo de hidrógeno, -R^{Aa} -COM(R^C)R^D, o -C(=NR^E)N(R^F)R^G; R^{6a} y R^{Aa} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 5 grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β; R^C y R^D representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquiera de 1 a 5 grupos seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxix) a (xxxii) que pueden tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α;

55 (xxix) un grupo arilo -C₆₋₁₀, (xxx) un grupo heteroarilo, (xxxi) un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o (xxxii) un grupo heterocicloalquilo, o R^C y R^D, se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes α; 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 alcocarbonilo C₂₋₇, un grupo aril C₆₋₁₀ (alcocarbonilo C₂₋₇), un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo sulfamoilo, un grupo carbamimidoilo o un grupo alquilo C₁₋₆ que

puede tener cualquiera de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes β ; o R^E y R^F se unen juntos para formar un grupo etileno; o R^F y R^G se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener un sustituyente seleccionado entre el siguiente grupo de sustituyentes α ;

5 [grupo de sustituyentes α]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo 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 alcoxycarbonil C_{2-7} (alquilo C_{1-6}), un grupo hidroxilo (alcoxi C_{1-6}), un grupo amino (alquilo C_{1-6}), un grupo amino (alcoxi C_{1-6}), un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) amino, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) amino, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo alquil C_{1-6} sulfonilamino, un grupo alquil C_{1-6} sulfonilamino (alquilo C_{1-6}), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo sulfamoilo y $-\text{CON}(R^H)R^I$

10 [grupo de sustituyentes β]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo halo (alcoxi C_{1-6}), un grupo halo (alquiltio C_{1-6}), un grupo hidroxilo (alcoxi C_{1-6}), un grupo hidroxilo (alquiltio C_{1-6}), un grupo amino (alcoxi C_{1-6}), un grupo amino (alquiltio C_{1-6}), un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) amino, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) ureido, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) ureido, un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) sulfamida, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) sulfamida, un grupo acilamino C_{2-7} , un grupo amino (acil C_{2-7} amino), un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , un grupo carbamoilo (alquilsulfonilamino C_{1-6}), un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_{2-7} carbonilo, $-\text{CON}(R^H)R^I$ y cualquiera de los siguientes sustituyentes (xxxvii) a (xxxviii) que pueden tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α anterior en el anillo;

15 (xxxvii) un grupo arilo C_{6-10} , (xxxviii) aril $C_{6-10}-O-$, (xxxix) un grupo aril C_{6-10} (alcoxi C_{1-6}), (xxxx) un grupo aril C_{6-10} (alquiltio C_{1-6}), (xxxxi) un grupo heteroarilo, (xxxixii) heteroaril- $O-$, (xxxixiii) un grupo cicloalquilo C_{3-7} , (xxxixiv) cicloalquil $C_{3-7}-O-$, (xxxixv) un grupo heterocicloalquilo, (xxxixvi) heterocicloalquil- $O-$, (xxxixvii) un grupo amino cíclico alifático o (xxxixviii) un grupo amino cíclico aromático,

20 R^H y R^I representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes γ ; o ambos de R^H y R^I se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes δ ;

30 [grupo de sustituyentes γ]

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo halo (alcoxi C_{1-6}), un grupo hidroxilo (alcoxi C_{1-6}), un grupo amino (alcoxi C_{1-6}), un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) amino, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) amino, un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) ureido, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) ureido, un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) sulfamida, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) sulfamida, un grupo acilamino C_{2-7} , un grupo amino (acilamino C_{2-7}), un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , un grupo carbamoilo (alquilsulfonilamino C_{1-6}), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} y $-\text{CON}(R^J)R^K$

35 [grupo de sustituyentes δ]

40 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo 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 alcoxycarbonil C_{2-7} (alquilo C_{1-6}), un grupo hidroxilo (alcoxi C_{1-6}), un grupo amino (alquilo C_{1-6}), un grupo amino (alcoxi C_{1-6}), un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) amino, un grupo mono o di (hidroxilo (alquil C_{1-6})) amino, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} , un grupo alquil C_{1-6} sulfonilamino (alquilo C_{1-6}), un grupo carboxi, un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo sulfamoilo y $-\text{CON}(R^J)R^K$

45 R^J y R^K representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) amino, un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} y un grupo carbamoilo; o ambos de R^J y R^K se unen junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático que puede tener cualquiera de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o di (alquil C_{1-6}) amino, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo hidroxilo (alquilo C_{1-6}), un grupo alcoxycarbonilo C_{2-7} , un grupo alcoxycarbonil C_{2-7} (alquilo C_{1-6}) y un grupo carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 9. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 5 u 8, donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo hidroxilo (alquilo C_{1-6}), o $-J^a-\text{CONH}_2$; J^a representa un grupo alquilenilo C_{1-6} ; R^2 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 10. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida.

65 12. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la hiperglucemia posprandial.

13. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.
- 5 14. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del avance de tolerancia a la glucosa alterada a diabetes en un sujeto.
- 10 15. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad asociada con hiperglucemia es una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, complicaciones diabéticas, obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos del metabolismo lipídico, aterosclerosis, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, edema, hiperuricemia y gota.
- 15 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico β 3, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico α 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
17. (A) un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico β 3, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-

transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para su uso en la inhibición de la hiperglucemia posprandial;

18. (A) un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-qui-ro-inositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácido biliar/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central, un agonista del receptor adrenérgico α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con hiperglucemia.

19. (A) un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con cualquiera de los reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) al menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor del SGLT2, insulina o un análogo de la insulina, un antagonista del receptor del glucagón, un estimulante del receptor quinasa de la insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-qui-ro-inositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3, péptido-1 similar a glucagón, un análogo del péptido-1 similar al glucagón, un agonista del péptido-1 similar al glucagón, amilina, un análogo de la amilina, un agonista de la amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de la glicación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor del ácido γ -aminobutírico, un antagonista de los canales del sodio, un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, un inhibidor de la lípido peroxidasa, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada α -enlazada, factor de crecimiento-I similar a la 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 la carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un fibrato, un agonista del receptor adrenérgico β_3 , un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probucol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil-transferasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un potenciador del receptor de la lipoproteína de baja densidad, un derivado del ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del co-transportador de ácidos biliares/sodio, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres del colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de la endotelina, un agente diurético, un antagonista del calcio, un agente vasodilatador antihipertensivo, un agente bloqueante del sistema nervioso simpático, un agente antihipertensivo de acción central,

un agonista del receptor adrenérgico α_2 , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizante urinario, para su uso en la inhibición del avance de la tolerancia a la glucosa alterada a diabetes en un sujeto.