

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 571**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/351</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)	<b>C07D 407/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4035</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/41</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/423</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4433</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2004 E 04720254 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 1609785**

54 Título: **Derivados de C-glucósido y sales de los mismos**

30 Prioridad:

**14.03.2003 JP 2003070297**

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

**25.04.2016**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (50.0%)**  
**5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8411, JP y**  
**KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**IMAMURA, MASAKAZU;**  
**MURAKAMI, TAKESHI;**  
**SHIRAKI, RYOTA;**  
**IKEGAI, KAZUHIRO;**  
**SUGANE, TAKASHI;**  
**IWASAKI, FUMIYOSHI;**  
**KUROSAKI, EIJI;**  
**TOMIYAMA, HIROSHI;**  
**NODA, ATSUSHI;**  
**KITTA, KAYOKO y**  
**KOBAYASHI, YOSHINORI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 567 571 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 C-glucósido y sales de los mismos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados de C-glucósido y sales de los mismos. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de C-glucósido y sales de los mismos útiles como inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa. Los derivados de C-glucósido y sales de los mismos de la presente invención son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la diabetes incluyendo diabetes insulino dependiente (diabetes de tipo 1), diabetes insulino independiente (diabetes de tipo 2), enfermedades insulino resistentes y obesidad y la prevención de estas enfermedades.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En años recientes, se ha requerido una medicina para inhibir la reabsorción de glucosa por cotransportadores de Na<sup>+</sup>-glucosa (SGLT) en el tracto intestinal y riñón (un inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa) como un agente antidiabético para normalizar rápidamente la hiperglucemia y mejorar el equilibrio de energía en el cuerpo. Se ha esperado un inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa tal como un excelente agente para tratar o prevenir diversas enfermedades relacionadas con diabetes tales como diabetes insulino dependiente (diabetes de tipo 1) y diabetes insulino independiente (diabetes de tipo 2), así como enfermedades resistentes a insulina y obesidad.

Como compuestos usados para el inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa se conocen floridizina descrita en Welch, C.A. *et al* (J.Natr., 1989, 119(11) 1698) y derivados sintéticos de O-glucósido descritos en Hongu, M. *et al*. (Chem. Pharm. Bull., 1998, 46 (1) 22) y el documento JP-A-11-21243, por ejemplo. Se ha indicado que estos compuestos descargan el exceso de glucosa en sangre a la orina y reducen el nivel de glucosa en sangre inhibiendo la reabsorción de glucosa por cotransportadores de Na<sup>+</sup>-glucosa en el tracto intestinal o en el riñón.

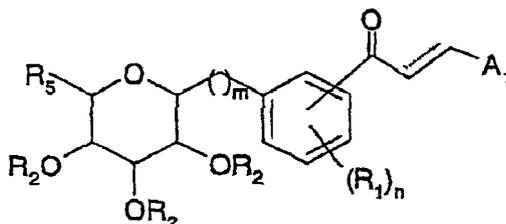
Sin embargo, debido a que cualquiera de estos compuestos es un derivado de O-glucósido que comprende un enlace O-glucósido formado entre glucosa y un resto de aglicona, existe el problema de que el efecto de inhibición se reduce debido a la hidrólisis del enlace O-glucósido por glucosidasa o similares en el intestino delgado cuando se absorbe por vía oral.

Además, en el caso de floridina, fletina, que es un resto de aglicona de floridina, se conoce como un inhibidor fuerte para un transportador de glucosa de tipo difusión facilitado. Por ejemplo, se ha indicado que la concentración de glucosa cerebral se reduce cuando se administra fletina a la vena de una rata (por ejemplo, Stroke, 1983, 14, 388). También se conoce fletina como un inhibidor de un transportador de vitamina C (Wang, Y. *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 267, 488-494).

Por lo tanto, se ha realizado un intento de usar C-glucósido preparado convirtiendo oxígeno en el enlace glucósido del O-glucósido a carbono como el inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa.

Por ejemplo, el documento JP-A-2001-288178 (Documento de Patente 1) describe que los compuestos de la siguiente fórmula son eficaces para inhibir cotransportadores de Na<sup>+</sup>-glucosa y son útiles como un agente de tratamiento o agente de prevención para diabetes y un agente hipoglucémico.

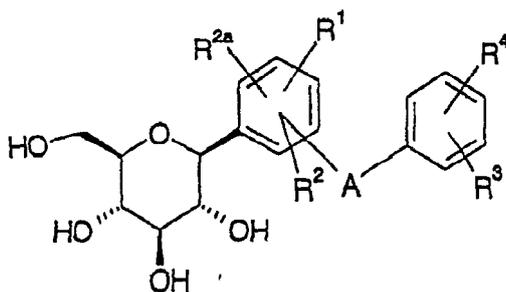
(Fórmula química)



40 en la que R<sup>1</sup> representa H, OH, grupo alquilo inferior, grupo -O-alquilo inferior o similares; R<sup>2</sup> representa H, grupo -COO-alquilo inferior o similares; R<sup>5</sup> representa -CH<sub>2</sub>OH, grupo -CH<sub>2</sub>OCOO-alquilo inferior o similares; A<sub>1</sub> representa piridina, furano, tiofeno, quinolina, indol o similares; n es 0, 1, 2 o 3, y m es 0 o 1 (Véase el Documento de Patente 1 para detalles adicionales sobre los símbolos de la Fórmula anterior).

45 Además, el opúsculo del documento WO 01/27128 (Documento de Patente 2) describe que un compuesto de la siguiente fórmula puede usarse como el inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa para tratar la obesidad o diabetes de tipo 2.

(Fórmula química)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> individualmente representan un átomo de hidrógeno, OH, OR<sup>5</sup>, alquilo, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> o similares; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> individualmente representan un átomo de hidrógeno, OH, OR<sup>5a</sup>, -O-arilo, -O-CH<sub>2</sub>-arilo, alquilo, cicloalquilo, CF<sub>3</sub> o similares; A representa O, S, NH o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, y n es 0, 1, 2 o 3 (Véase el Documento de Patente 2 para detalles adicionales sobre los símbolos de la fórmula anterior).

Como se ha explicado anteriormente, los derivados de C-glucósido son útiles en cierta medida para tratar la diabetes debido al efecto de inhibición del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa. Sin embargo, debido al aumento reciente en la incidencia de diabetes que es una enfermedad relacionada con el estilo de vida y podría llamarse aún como una de las enfermedades más populares en Japón, los compuestos que tienen una estructura química diferente a la de los compuestos conocidos y que muestra el efecto de inhibir los cotransportadores de Na<sup>+</sup>-glucosa más rápidamente y más significativamente, se han deseado cada vez más para la práctica clínica del tratamiento para la diabetes o similares.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

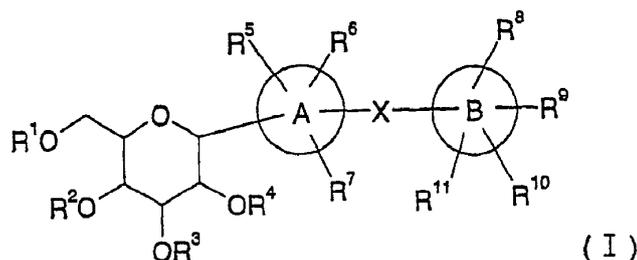
Los presentes inventores han descubierto que los derivados de C-glucósido, que tienen anillo B ((1) un anillo hetero bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, (2) un anillo hetero monocíclico de cinco o seis miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, (3) un anillo hidrocarburo bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado, o (4) un anillo de benceno), unido a un anillo A ((1) un anillo de benceno, (2) un anillo heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o (3) un anillo hetero bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O) mediante -X- (un enlace o alquileo inferior), estando el anillo A directamente unido a un residuo de glucosa (en el que el anillo A, anillo B y X presentan una correlación tal que (1) cuando el anillo A es un anillo de benceno, el anillo B es un anillo distinto de un anillo de benceno o que (2) cuando el anillo A es un anillo de benceno y el anillo B es un anillo hetero bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, incluyendo un anillo de benceno, o un anillo hidrocarburo bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que incluye un anillo de benceno, X está unido al anillo B en una parte distinta que el anillo de benceno incluido en el anillo B), mostrado por la fórmula (I) siguiente, presenta un efecto significativo de inhibición de un cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa. La presente invención se refiere a estos compuestos como se definen en las reivindicaciones. El compuesto de la presente invención puede usarse apropiadamente como un inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa usando el compuesto como un ingrediente activo, particularmente como un agente terapéutico o agente de prevención de la diabetes.

La estructura química del compuesto de la presente invención difiere de los de los Documentos de Patente 1 y 2 en que el anillo A y el anillo B del compuesto de la presente invención no son anillos de benceno al mismo tiempo. Es decir, la presente invención proporciona un inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa que tiene una nueva estructura.

Específicamente, la presente invención proporciona los derivados de C-glucósido como se definen en las reivindicaciones, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que contiene estos compuestos, el uso de estos compuestos para producir un inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa o un agente antidiabético, y su uso en procedimientos para el tratamiento de la diabetes.

Si bien la presente invención se refiere a estos compuestos como se definen en las reivindicaciones, a los efectos del contenido se hace referencia también a derivados de C-glucósido de la siguiente fórmula (I) y sales de los mismos:

[Fórmula química]



en la que el anillo A representa (1) un anillo de benceno, (2) un anillo heteroarilo monocíclico de cinco o seis

miembros que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o (3) un anillo hetero bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

El anillo B representa (1) un anillo hetero bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, (2) un anillo hetero monocíclico de cinco o seis miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, (3) un anillo hidrocarburo bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado, o (4) un anillo de benceno;

X representa un enlace o alquileo inferior;

(en el que el anillo A, el anillo B, y X tienen una correlación tal que (1) cuando el anillo A es un anillo de benceno, el anillo B es un anillo distinto de un anillo de benceno o que (2) cuando el anillo A es un anillo de benceno y el anillo B es un anillo hetero bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que presenta de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, incluyendo un anillo de benceno, o un anillo hidrocarburo bicíclico de ocho a diez miembros saturado o insaturado que incluye un anillo de benceno, X está unido al anillo B en una parte distinta que el anillo de benceno incluido en el anillo B. Incidentalmente esta correlación significa de forma específica que el anillo A y el anillo B no pueden ser anillos de benceno simultáneamente y que cuando el anillo A es un anillo de benceno y el anillo B es benzofurano o indano, X no es un anillo de benceno que constituya una parte del anillo B pero se une con un anillo de furano o un anillo de ciclopentano).

R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> individualmente representan un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior, -C(=O)-alquilo inferior, o -alquilen inferior-arilo; y

R<sup>5</sup> a R<sup>11</sup> individualmente representan un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior, un cicloalquilo, un halógeno, un alquilo inferior sustituido con halógeno, -OH, =O, -NH<sub>2</sub>, alquil sulfonil- inferior-, alquil sulfonil- inferior sustituido con halógeno, aril sulfonil-, un arilo, un anillo hetero monocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S, y O, -alquilen inferior-OH, alquilen inferior-O-alquilo inferior, -alquilen inferior-O-C(=O)-alquilo inferior, -alquilen inferior-O-alquilen inferior-COOH, -alquilen inferior-O-alquilen inferior-C(=O)-O-alquilo inferior, -alquilen inferior-NH<sub>2</sub>, -alquilen inferior-NH-alquilo inferior, -alquilen inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -alquilen inferior-NH-C(=O)-alquilo inferior, -COOH, -CN, -C(=O)-O-alquilo inferior, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-alquilo inferior, -C(=O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -O-alquilo inferior, -O-cicloalquilo, -O-alquilen inferior-OH, -O-alquilen inferior-O-alquilo inferior, -O-alquilen inferior-COOH, -O-alquilen inferior-C(=O)-O-alquilo inferior, -O-alquilen inferior-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -O-alquilen inferior-C(=O)-NH-alquilo inferior, -O-alquilen inferior-C(=O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -O-alquilen inferior-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH), -O-alquilen inferior-NH<sub>2</sub>, -O-alquilen inferior-NH-alquilo inferior, -O-alquilen inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -O-alquilen inferior-NH-C(=O)-alquilo inferior, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -NH-SO<sub>2</sub>-halógeno, -NH-alquilen inferior-OH, -NH-C(=O)-alquilo inferior, -NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-NH-alquilo inferior, -NH-C(=O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o -NH-C(=O)-O-alquilo inferior;

en los que -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> en R<sup>5</sup> a R<sup>11</sup> incluye el caso de estar constituido por diferentes alquilos inferiores junto al caso de estar constituido por el mismo alquilo inferior. -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> incluye, por ejemplo, un grupo metiletilamino.

El derivado de C-glicósido y las sales del mismo de acuerdo con lo anterior [1] y la presente invención es al menos un compuesto seleccionado del grupo constituido por (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotien-2-ilmetil)-fenil-D-glucitol]; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-metoxifenil]-D-glucitol; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2-hidroxietoxi)fenil]-D-glucitol; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metilamino)fenil]-D-glucitol; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-[(2-hidroxietil)amino]fenil]-D-glucitol; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-metoxifenil]-D-glucitol; (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-clorofenil]-D-glucitol; y (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-fluorfenil]-D-glucitol.

La invención también se refiere a los siguientes aspectos:

(a) Una composición farmacéutica que contiene un derivado de C-glicósido o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10.

(b) Una composición farmacéutica de acuerdo con (a) en la que la composición es un inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa.

(c) Una composición farmacéutica de acuerdo con (a) en la que la composición es un agente antidiabético.

(d) Uso de los derivados de C-glicósido y las sales de los mismos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa o un agente antidiabético.

(e) Un procedimiento para el tratamiento de diabetes que comprende la administración de una cantidad efectiva de los derivados de C-glicósido y las sales de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un paciente.

## MEJOR MODO PARA REALIZAR LA INVENCION

El mejor modo para preparar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y la presente invención se describirá más adelante en este documento en detalle.

Los ejemplos de "un anillo heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O" incluyen piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, pirrol, furano, tiazol, oxazol, imidazol, triazol y tetrazol. De estos se prefieren piridina, tiofeno, furano, y tetrazol.

Los ejemplos de un "anillo hetero bicíclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O" benzofurano, benzotiofeno, indol, benoxazol, benzotiazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y tetrahidroisoquinolina. De estos, se prefieren benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol y benzotiazol.

Los ejemplos de "un anillo hetero monocíclico de cinco o seis miembros saturado o insaturado que tiene de 1 a 4

heteroátomos seleccionados de N, S y O" incluyen piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, pirrol, furano, tiazol, oxazol, imidazol, triazol, tetrazol, morfolina,, piperidina, pirrolidina y piperazina. De estos se prefieren piridina, tiofeno, furano, tetrazol, morfolina, piperidina y pirrolidina.

5 Los ejemplos de "un anillo hidrocarburo bicíclico saturado o insaturado de ocho a diez miembros" incluyen indano, indeno y tetrahidronaftaleno. De estos, se prefiere indeno.

En la definición de las formulas en esta memoria descriptiva, "inferior" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono, a menos de que se indique otra cosa. Por consiguiente, los ejemplos de "un alquilo inferior" incluyen alquilos lineales o ramificados que tienen 1-6 átomos de carbono, tales como un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo. De estos, se prefieren alquilos que tengan 1-3 átomos de carbono, y se prefieren particularmente un metilo y etilo.

10 Como "un alquilen inferior", además de un metileno, etileno, propileno y butileno, puede usarse un alquilen inferior ramificado. De estos, se prefieren un metileno y etileno.

Los ejemplos de "un cicloalquilo" incluyen cicloalquilos de tres a ocho miembros. De estos, se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 Los ejemplos de "un átomo de halógeno" incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. De estos, se prefieren átomo de flúor, átomo de cloro y átomo de bromo.

Los ejemplos de "un alquilo inferior sustituido con halógeno" y "un alquilen inferior sustituido con halógeno" incluyen un alquilo inferior sustituido con el átomo de halógeno anterior y un alquilen inferior sustituido con el átomo de halógeno anterior, respectivamente. De estos, se prefieren un alquilo inferior y un alquilen inferior sustituido con uno o más átomos de flúor particularmente.

20 "Un arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático tricíclico o monocíclico que tiene 6-14 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo, incluyen fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. De estos, se prefieren fenilo y naftilo.

Los ejemplos de "un alquilen-aril inferior" incluyen bencilo y fenetilo.

25 Los ejemplos de "un acilo" incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y pivaloílo. De estos, se prefiere acetilo.

En R<sup>5</sup> a R<sup>11</sup>, "=O" se refiere a un grupo oxo. Sin embargo, cuando el anillo A o el anillo B es, por ejemplo, un anillo de piridina, "=O" algunas veces se refiere a un anillo de oxopiridina, que es un N-óxido de un anillo de piridina.

Además, los compuestos de la presente invención incluyen una mezcla o un producto aislado de diversos estereoisómeros, tales como un tautómero y un isómero óptico.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formar una sal de adición de ácidos o, dependiendo del tipo de sustituyente, una sal con una base. Los ejemplos específicos de dichas sales incluyen una sal de adición de ácidos con un ácido mineral, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; o con un aminoácido ácido, tales como ácido aspártico y ácido glutámico; un sal con una base inorgánica, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; con una base orgánica, tal como metilamina, etilamina y etanolamina; o con un aminoácido básico, tal como lisina y ornitina; y sales de amonio.

40 Los compuestos de la presente invención incluyen adicionalmente hidratos y diversos solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables.

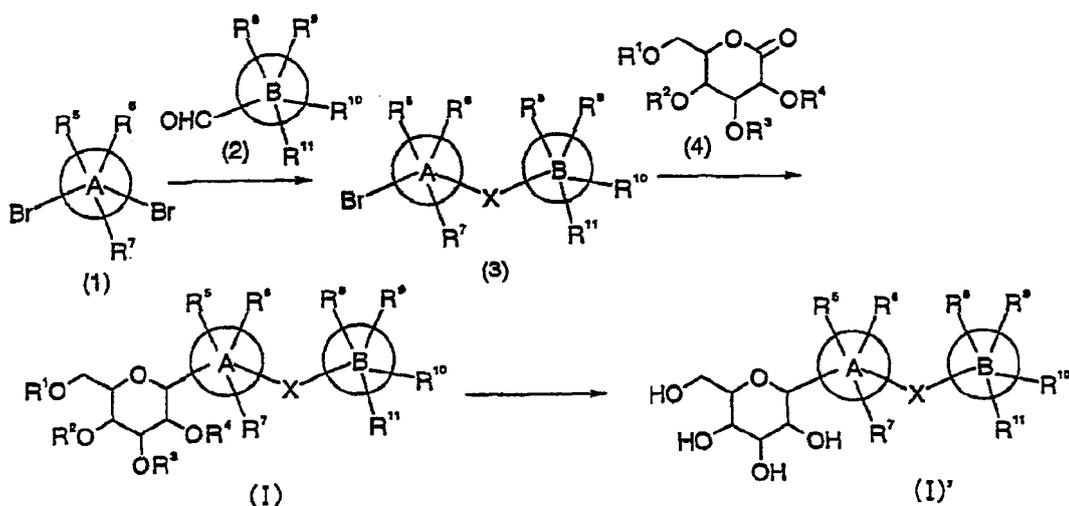
Los compuestos de la presente invención (compuestos definidos en las reivindicaciones 1 a 10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden producirse por diversos procedimientos sintéticos conocidos utilizando características en base al tipo de su estructura básica o sustituyente. En este caso, desde el punto de vista de la técnica de producción, puede ser eficaz para sustituir el grupo funcional con un grupo protector adecuado, es decir, un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional, en la fase de un material o intermediario de partida, dependiendo del tipo de grupo funcional. Después de esto, el grupo protector se retira opcionalmente para obtener el compuesto diana. Los ejemplos de un grupo funcional de este tipo incluyen un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y los ejemplos de un grupo protector para estos grupos funcionales incluyen los grupos protectores descritos en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Tercera edición. Estos grupos pueden usarse adecuadamente de acuerdo con las condiciones de reacción.

#### **Ejemplos de Preparación**

Los ejemplos de procesos de producción típicos de un compuesto de la presente invención se describirán a continuación en este documento:

#### **Proceso de Preparación 1**

55 En el Proceso de Preparación 1 se realiza una reacción de adición con un haluro (1) y un derivado de aldehído (2) seguido de reducción, una reacción de adición con un derivado de lactona (4) seguido de reducción para obtener un compuesto (I), y la desprotección del compuesto (I) para obtener un compuesto (I'), como se muestra en la siguiente fórmula.



en la que el anillo A, el anillo B, X y R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula significan las mismas cosas que las que se han mencionado anteriormente.

La reacción de adición con un haluro (1) y un derivado de aldehído (2) se realizó en presencia de un reactivo de alquil litio, tal como n-butillitio, sec-butillitio o t-butillitio en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima, y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente -80° C a aproximadamente 30° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La reacción de reducción posterior se realiza en presencia de un agente reductor apropiado y un catalizador ácido en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del agente de reducción incluyen trietilsilano, triisopropilsilano y t-butildimetilsilano. Los ejemplos específicos del catalizador ácido incluyen complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, ácido trifluoroacético y trifluorometansulfonato de trimetilsililo. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen haloalquilos, tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima; acetonitrilo; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 108° C, y preferentemente de aproximadamente -40° C a aproximadamente 20° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

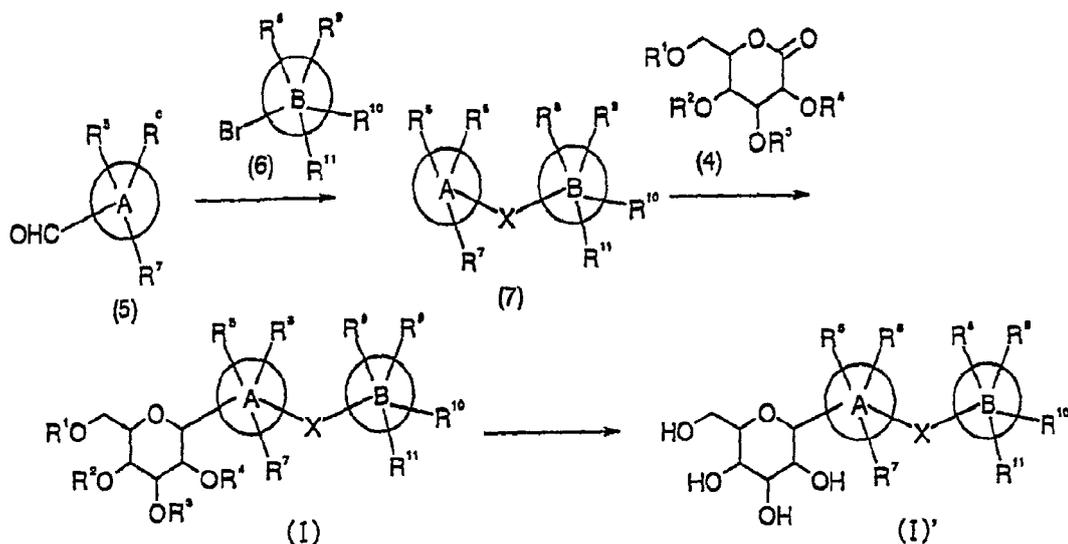
La reacción de adición posterior de un derivado de lactona (4) se realiza en presencia de un reactivo alquil litio, tal como n-butillitio, sec-butillitio o t-butillitio en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima, y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente -80° C a aproximadamente 30° C aunque varía, dependiendo del tipo de los compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La reacción de reducción posterior se realiza de la misma manera que la reacción de reducción anterior.

La desprotección se realiza en presencia de un catalizador de metal, tal como paladio/carbono, hidróxido de paladio o platino/carbono en un disolvente adecuado en una atmósfera de hidrógeno, o en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del ácido de Lewis incluyen tricloruro de boro, tribromuro de boro y tricloruro de aluminio. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano; ésteres, tales como acetato de etilo; alcoholes, tales como metanol y etanol; acetonitrilo; y una mezcla de estos disolventes, y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente -40° C a aproximadamente 20° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

### Proceso de Preparación 2

En el Proceso de Preparación 2 se realiza una reacción adicional con un derivado aldehído (5) y un haluro (6) seguido de reducción, una reacción adicional con un derivado de lactona (4) seguido de reducción para obtener un compuesto (I), y la desprotección del compuesto (I) para preparar un compuesto (I)', como se muestra en la siguiente fórmula.



en la que el anillo A, el anillo B, X y R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula significan las mismas cosas que las que se han mencionado anteriormente.

5 La reacción de adición con un derivado de aldehído (5) y un haluro (6) se realiza de manera similar a la de la reacción de adición con un haluro (1) y un derivado de aldehído (2).

10 La reacción de adición puede realizarse alternativamente haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (5) en un disolvente apropiado, usando un reactivo de Grignard preparado usando un reactivo de metal, tal como magnesio. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La reacción de reducción posterior se realiza de la misma manera que la reacción de reducción en el Proceso de Preparación 1.

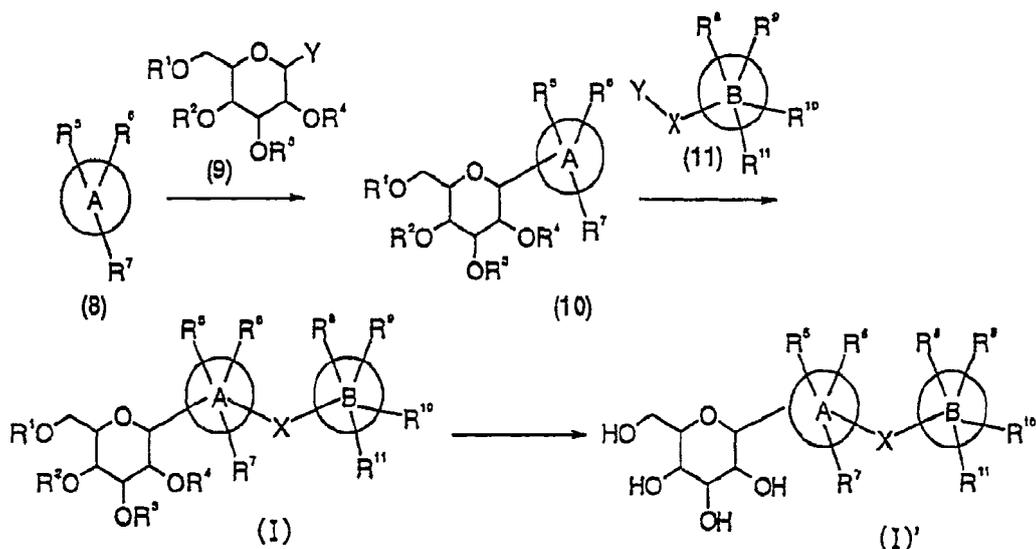
15 La reacción de adición posterior de un derivado de lactona (4) se realiza de la misma manera que la reacción de adición de un derivado de lactona (4) en el Proceso de Preparación 1.

La reacción de reducción posterior se realiza de la misma manera que la reacción de reducción en el Proceso de Preparación 1.

20 La desprotección se realiza de la misma manera que la desprotección en el Proceso de Preparación 1.

### Proceso de Preparación 3

En el Proceso de Preparación 3 se realizó una reacción de sustitución en un disolvente apropiado con un compuesto (8) y un compuesto (9) seguido de la alquilación por haluro (11) para obtener un compuesto (I), y la desprotección del compuesto (I) para obtener un compuesto (I').



en la que el anillo A, el anillo B, X y R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula significan las mismas cosas que las que se han mencionado anteriormente, e Y es un grupo que se va a eliminar. Los ejemplos del grupo que se va a eliminar son haluro, acetoxi, trifluoroacetoxi y trifluorometansulfoxi.

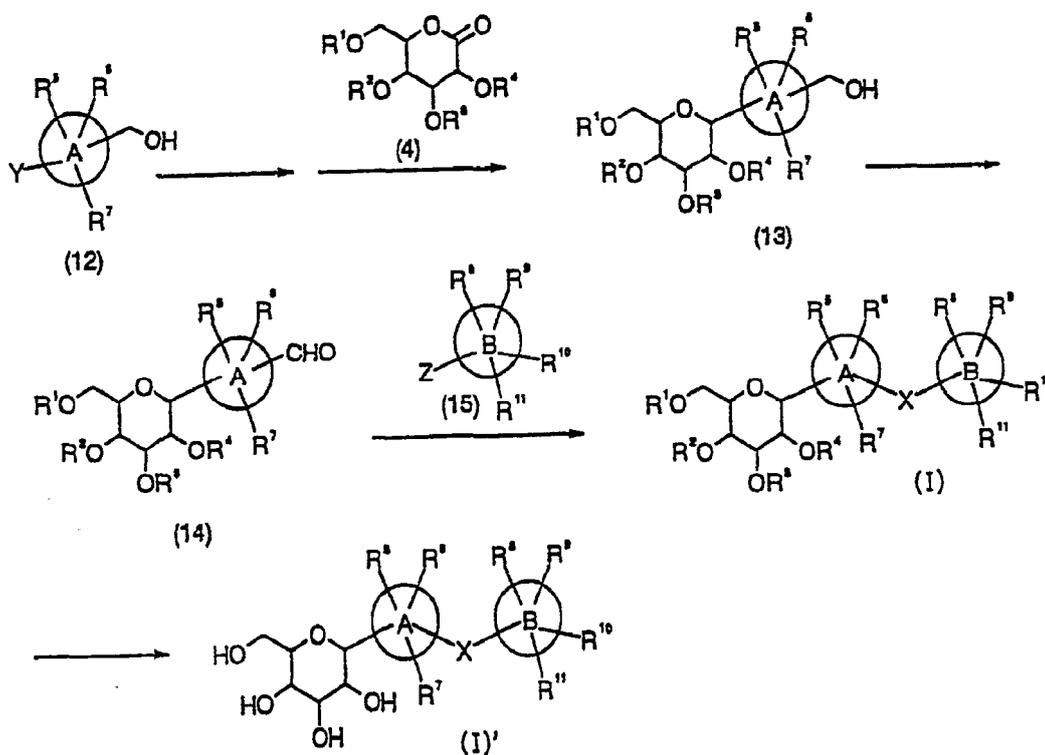
5 La reacción de sustitución se realiza en presencia de un reactivo de Grignard apropiado. Los ejemplos específicos del reactivo de Grignard incluyen cloruro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima; benceno; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

10 La alquilación se realiza en presencia de una base apropiada. Los ejemplos específicos de la base incluyen hidróxido potásico; hidróxido sódico; y los reactivos de Grignard incluyen éteres, tales como cloruro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima; benceno; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente conformidad con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente 0° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

20 La desprotección se realiza de la misma manera que la desprotección en el Proceso de Preparación 1.

#### Proceso de Preparación 4

25 En el Proceso de Preparación 4 se realiza la protección de un alcohol (12) seguido de la reacción de adición con un derivado de lactona (4), reducción seguido de la desprotección para obtener un compuesto (13), que después se somete a oxidación y una reacción de adición con un compuesto (15) seguido de la reducción para obtener un compuesto (I), y la desprotección del compuesto (I) para preparar un compuesto (I').



en la que el anillo A, el anillo B, X y R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula significan las mismas cosas que se han mencionado anteriormente, e Y y Z son halógeno o hidrógeno.

El alcohol (12) se protege de acuerdo con una manera general con, por ejemplo, un grupo protector apropiado, tal como el grupo terc-butildimetilsililo, el grupo terc-butildifenilsililo y el grupo tetrahidropiraniolo. Después, la reacción de adición con un derivado de lactona (4) se realiza en un disolvente adecuado en presencia de un reactivo de alquil litio, tal como n-butillitio, sec-butillitio y terc-butillitio. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente -80° C a aproximadamente 30° C aunque varía, dependiendo del tipo de los compuestos de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La reacción de reducción posterior se realiza de la misma manera que la reacción de reducción mostrada en el Proceso de Preparación 1.

La desprotección posterior se realiza en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador apropiado. Los ejemplos del catalizador incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, fluoruro de hidrógeno, ácido acético y ácido p-toluensulfónico. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes, tales como metanol y etanol; agua; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuesto de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La oxidación posterior se realiza en un disolvente en presencia de un agente oxidante apropiado. Los ejemplos específicos del agente oxidante incluyen dióxido de manganeso, peróxido de hidrógeno y clorocromato de piridinio. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano; los haloalquilos, tales como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuesto de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La reacción de adición posterior se realiza de la misma manera que la reacción de adición de un haluro (1) y un derivado de aldehído (2) mostrada en el Proceso de Preparación (1).

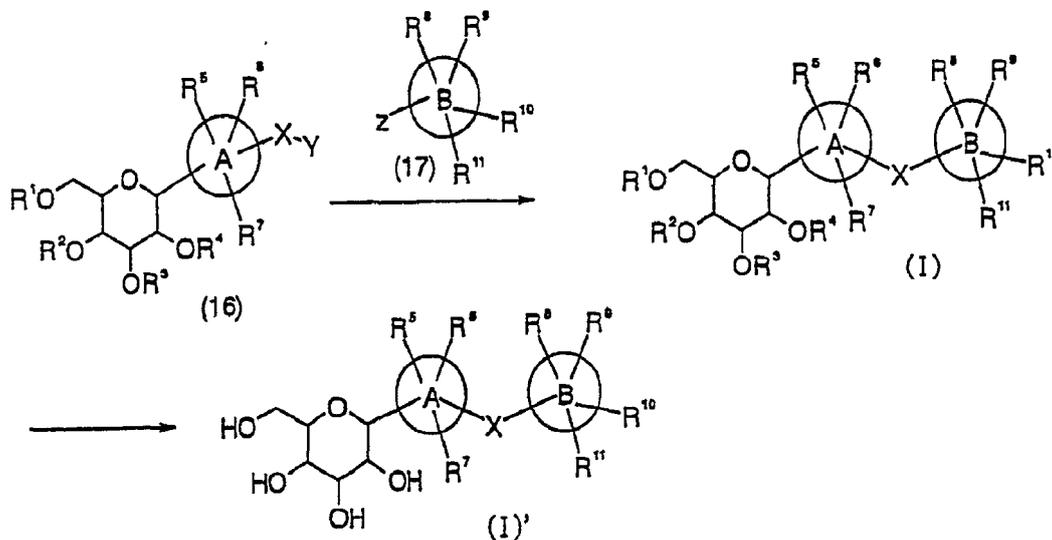
La reacción de reducción posterior se realiza de la misma manera que la reacción de reducción mostrada en el Proceso de Preparación 1.

La desprotección se realiza de la misma manera que la desprotección en el Proceso de Preparación 1.

#### Proceso de Preparación 5

En el Proceso de Preparación 5, un compuesto (16) solo o un compuesto (16) y un metal se hacen reaccionar para preparar un reactivo de metal, que se hace reaccionar con un compuesto (17) en presencia de un catalizador de

paladio y, cuando sea necesario, una fosfina apropiada para obtener un compuesto (I), y el compuesto (I) se desprotege para obtener un compuesto (I').



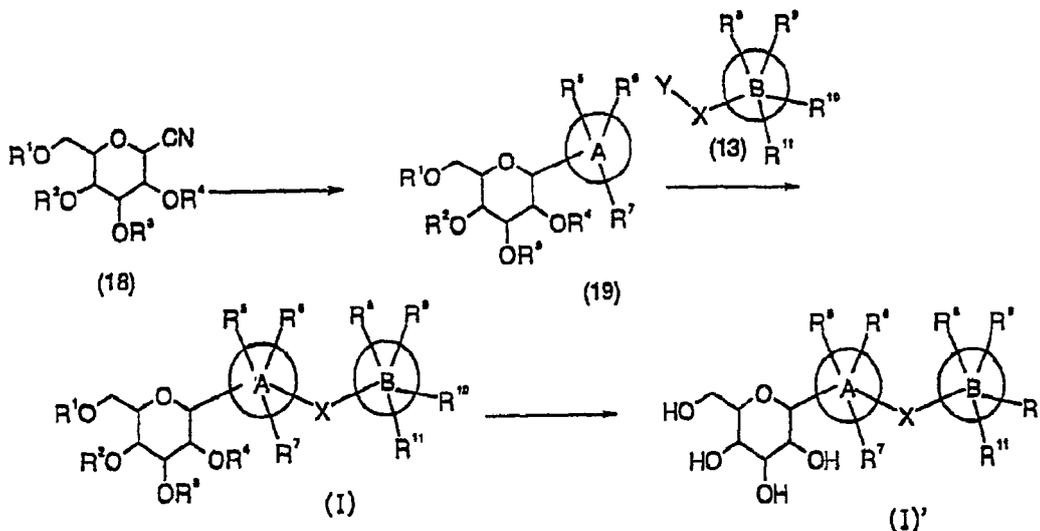
en la que el anillo A, el anillo B, X y R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula significan las mismas cosas que las que se han mencionado anteriormente, e Y es un grupo que se va a eliminar. Los ejemplos del grupo que se va a eliminar son halógeno, acetoxi, trifluoroacetoxi y trifluorometansulfoxi. Z representa un átomo de hidrógeno, MeS-, R<sup>3</sup><sub>3</sub>Sn- y (R<sup>3</sup>O)<sub>2</sub>B- R<sup>a</sup> representa un alquilo inferior.

Los ejemplos específicos del metal usado en la reacción del compuesto (16) y el compuesto (17) incluyen cobre, cinc, hierro y magnesio. Los ejemplos específicos del catalizador de paladio incluyen *tetra*quitrifenilfosfina de paladio (0), acetato de paladio (II), dicloruro de bistrifenilfosfina de paladio (II) y trisdibencilidienacetona de dipaladio (0). Los ejemplos específicos de la fosfina incluyen trifenilfosfina, trifurilfosfina, difenilfosfina ferroceno, difenilfosfina etano, dicitohexilfosfina bifenilo y triterc-butilfosfina. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y diglima; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 40° C a aproximadamente 100° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuesto de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La desprotección se realiza de la misma manera que la desprotección en el Proceso de Preparación 1.

#### Proceso de Preparación 6

En el Proceso de Preparación 6, un compuesto de nitrilo se somete a una reacción de ciclación para obtener un compuesto alquilado (I) seguido de la desprotección para obtener un compuesto (I').



en la que el anillo A, el anillo B, X y R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> en la fórmula significan las mismas cosas que las que se han mencionado anteriormente, e Y es un grupo que se va a eliminar. Los ejemplos del grupo que se van a eliminar eliminarse son halógeno, acetoxi, trifluoroacetoxi y trifluorometansulfoxi.

La reacción de ciclación se realiza en un disolvente apropiado en presencia de un derivado de azida y un

clorohidrato de una amina apropiados. Los ejemplos específicos del derivado de azida incluyen azida sódica y azida de trimetilsililo. Los ejemplos específicos de la amina incluyen trietilamina, triisopropilamina y diisopropiletilamina. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen dimetilformamida; dimetilsulfóxido; N-metilpirrolidona; 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuesto de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La alquilación se realiza en un disolvente adecuado en presencia de un haluro (13) y una amina apropiada. Los ejemplos específicos de la amina incluyen trietil amina, diisopropiletilamina y piridina. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano; dimetilformaldehído; acetonitrilo; y una mezcla de estos disolventes; y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de compuesto de material de partida, las condiciones de reacción o similares.

La desprotección se realiza en presencia de una base apropiada. Los ejemplos específicos de la base incluyen hidróxido sódico; hidróxido potásico; carbonato sódico; carbonato potásico, metóxido sódico; y etóxido sódico. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; agua; y una mezcla de estos disolventes, y el disolvente se selecciona apropiadamente de acuerdo con el tipo de sustrato de reacción o las condiciones de reacción. La temperatura de reacción es de aproximadamente -100° C a aproximadamente 180° C, y preferentemente de aproximadamente 20° C a aproximadamente 80° C aunque varía, dependiendo del tipo de materiales de partida, las condiciones de reacción o similares.

#### **EJEMPLOS**

Los compuestos de fórmula (I) y de la presente invención se describirán ahora en más detalle a modo de ejemplos. Ya que los materiales de partida de los compuestos incluyen nuevos compuestos, los procedimientos para preparar estos compuestos también se describirán en los Ejemplos de Referencia. En los ejemplos que siguen se reivindican aquellos compuestos de los ejemplos 116, 117, 125 127, 128, 134, 137 y 138 y 154.

#### **Ejemplo de Referencia 1**

Se añadió carbonatado potásico (2,08 g) a una solución de 5-bromo-2,4-dihidroxi-benzaldehído (1,09 g) en acetona (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añadió clorometilmetiléter (1,01 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y tolueno, la capa de tolueno se separó, después se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado y una solución salina saturada seguido de secado y filtración, y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo obteniendo un sólido. El sólido se lavó con diisopropiléter y se secó para obtener 5-bromo-2,4-bis(metoximetoxi)benzaldehído (0,91 g).

#### **Ejemplo de Referencia 2**

Se añadieron N-bromosuccinimida (7,35 g) y peróxido de benzoílo (196 mg) a una solución de 4-bromo-2-metilbifenilo (5,0 g) en tetracloruro de carbono (150 ml) y la mezcla se agitó durante una noche en condición de reflujo. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 4-bromo-2-(dibromometil)bifenilo (7,9 g). Se añadió acetato sódico (9,6 g) a una solución de 4-bromo-2-(dibromometil)bifenilo en ácido acético (240 ml) y se agitó durante dos días en condición de reflujo. Después de enfriarse a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 4 M (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas en condición de reflujo. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo, al residuo resultante se le añadió acetato de etilo, el producto resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 M y la solución salina saturada en orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo, y el residuo resultante se secó para obtener el 4-bromo bifenil-3-carboaldehído (5,05 g).

#### **Ejemplo de Referencia 3**

Se añadieron imidazol (3,3 g) y terc-butil-difenilclorosilano (10,0 g) a una solución de (3-bromo-5-fluorofenil)metanol (5,0 g) en dimetilformamida (50 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener [(3-bromo-5-fluorobencil)oxi](terc-butil)difenilsilano (9,5 g).

Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 4, 5, 6 se obtuvieron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 3.

#### **Ejemplo de Referencia 7**

Se añadió el diez por ciento de paladio/carbono (500 mg) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(3-([(terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]fenil)-D-glucitol (5,93 g) en tetrahidrofurano (45 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración a través de celite de la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a partir del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo (3,47 g) se disolvió en piridina (40 ml). A la solución resultante se le añadieron anhídrido acético (2,68 ml) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente.

Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota metanol (50 ml), el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se sometió a co-evaporación con tolueno. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo-tolueno (3:2), se lavó y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo, el residuo (4,48 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano 1 M (8,12 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio y la solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[3-(hidroximetil)fenil]-D-glucitol (1,30 g).

#### Ejemplo de Referencia 8

Se añadieron trifenilfosfina (926 mg) y tetrabromuro de carbono (1,17 g) a una solución de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[3-(hidroximetil)fenil]-D-glucitol (1,29 g) en diclorometano (40 ml) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml) para separar la capa orgánica. Después, la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[3-(bromometil)fenil]-D-glucitol (1,04 g).

#### Ejemplo de Referencia 9

Se añadieron gota a gota 1,56 moles de una solución con n-hexano de n-butillitio (50 ml) a una solución de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-metilbenceno (20 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (35,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla resultante se agitó durante una hora a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. Después, a la mezcla se le añadió sulfato de magnesio anhidro (50 g) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[2-(benciloxi)-5-metilfenil]-D-glucopiranososa (37 g). Se añadieron triisopropilsilano (31 ml) y complejo de fluoruro de boro-éter dietílico (12,6 ml) a una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[2-(benciloxi)-5-metilfenil]-D-glucopiranososa en diclorometano-acetonitrilo (1:3) (400 ml) en refrigeración con hielo en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en la solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[2-(benciloxi)-5-metilfenil]-D-glucitol (16,9 g).

#### Ejemplo de Referencia 10

Se añadieron gota a gota 1,56 moles de una solución n-hexano de n-butillitio (14,5 ml) a una solución de [(3-bromo-5-fluorobencil)oxi](terc-butil)difenilsilano (10 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante media hora a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (12,2 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. Después, a la mezcla se le añadió sulfato de magnesio anhidro (50 g) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-5-fluorofenil]-D-glucopiranososa (6 g). Se añadieron trietilsilano (1,3 ml) y complejo de trifluoruro de boro-éter de dietilo (0,9 ml) a una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxijmetil)-5-fluorofenil]-D-glucopiranososa en diclorometano-acetonitrilo (1:1) (120 ml) en refrigeración con hielo en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura.

La mezcla de reacción se vertió en la solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-5-fluorofenil]-D-glucitol (4,2 g). Se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (9,5 ml) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-5-fluorofenil]-D-glucitol en tetrahidrofurano (90 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-D-glucitol (0,5 g).

Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 11, 12, 13 se obtuvieron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 10.

#### Ejemplo de Referencia 14

Se añadió metanol (75 ml),  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (168 mg) a la solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[2-(benciloxi)-5-metilfenil]-D-glucitol (16,8 g) en acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración a través de celite, el filtrado se concentró. El sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo. Se añadió anhídrido acético (15 ml) a una solución de los cristales blancos obtenidos (6,6 g) en piridina (30 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción

se le añadió metanol, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se sometió a co-evaporación con tolueno. El sólido obtenido se recristalizó en etanol para obtener (1S)-1-[2-(acetoxi)-5-metilfenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-D-glucitol (9,1 g).

#### Ejemplo de Referencia 15

5 Se añadieron N-bromosuccinimida y ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ -azoisobutilo)nitrilo a (1S)-1-[2-(acetoxi)-5-metilfenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-D-glucitol (9,1 g) en tetracloruro de carbono (180 ml) y la mezcla se agitó durante dos horas en condición de reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1-[2-(acetoxi)-5-(bromometil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-D-glucitol (7,8 g).

10 El compuesto en el Ejemplo de Referencia 16 se obtuvo de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9.

#### Ejemplo de Referencia 17

15 Se disolvió 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-fluorobenzonitrilo (1,20 g) en morfolina (10 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 110° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-morfolinobenzonitrilo (0,93 g).

#### Ejemplo de Referencia 18

20 Se añadió gota a gota una solución de tolueno 1,01 M (2,1 ml) de hidruro de diisobutilaluminio a una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-morfolino benzonitrilo (700 mg) en tolueno (10 ml) enfriado a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-4-morfolinobenzaldehído (517 g).

#### Ejemplo de Referencia 19

25 Se añadió dióxido de manganeso (740 mg) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-D-glucitol (0,5 g) en cloroformo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después de la filtración a través de celite, se realizó el lavado con cloroformo y el filtrado se concentró. El residuo resultante se secó para obtener 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-5-fluorobenzaldehído (0,4 g).

30 Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 20 a 22 se obtuvieron de manera similar a los del Ejemplo de Referencia 19.

#### Ejemplo de Referencia 23

35 Se añadieron gota a gota 1,6 moles de una solución n-hexano de n-butillitio (4,6 ml) a una solución de 1-bromo-3-(dimetoximetil)benzeno (1,7 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78° C y la mezcla se agitó durante media hora. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (4,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-[3-dimetoximetil]fenil]-D-glucopiranososa (1,83 g).

40 A una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-3-dimetoximetil]fenil]-D-glucopiranososa en acetona-agua (2:1) (30 ml) se le añadieron ácido sulfámico (0,51 g) y cloruro sódico (0,6 g) y la mezcla se agitó durante ocho horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió el diez por ciento de ácido clorhídrico para a justar el pH a 2 y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa-1-C)-il-benzoico (1,3 g).

45 Se añadieron trietilsilano (0,63 ml) y ácido trifluoroacético (0,15 ml) a una solución de ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa-1-C)-il-benzoico en diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)benzoico (0,85 g). Se añadieron clorohidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,14 g), trietilamina (0,2 ml) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,28 g) a una solución del ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)benzoico en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-N-metil-N-metoxibenzamida (0,42 g).

60 El compuesto en el Ejemplo de Referencia 24 se obtuvo de manera similar que el Ejemplo 47.

#### Ejemplo de Referencia 25

Se disolvió diisopropilamina (2,34 g) en tetrahidrofurano (60 ml). Se añadió una solución con n-hexano 1,58 M (13,3 ml) de n-butillitio gota a gota a la mezcla a -78° C y la mezcla se agitó durante media hora a 0° C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 2,6-dicloropirazina (2,98 g) a -78° C y la mezcla se agitó durante diez minutos. Después, a la mezcla se le añadió una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (10,8 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó durante tres horas a -78° C. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio saturado y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3,5-dicloropirazina-2-il)-D-glucopiranososa (9,07 g). Se disolvió el 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3,5-dicloropirazina-2-il)-D-glucopiranososa obtenido (7,93 g) en diclorometano (90 ml), a la mezcla se le añadieron trietil silano (36,8 ml) y ácido trifluoroacético (17,7 ml) y la mezcla se agitó durante 19 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado y la capa de agua se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(3,5-dicloropirazina-2-il)-D-glucital (2,15 g).

#### Ejemplo de Referencia 26

Se añadieron 1,3-dibromobenceno (25 g) y una solución de un reactivo de Grignard preparada usando magnesio de metal en éter (50 ml) a una solución de 5-etiltiofeno-2-carboxialdehído (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0° C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (3-bromofenil)(5-etil-2-tienil)metanol (5,57 g). Se añadieron el complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,57 ml) y trietilsilano (3,83 ml) a una solución de (3-bromofenil)(5-etil-2-tienil)metanol en acetonitrilo (20 ml) a -40° C y la mezcla se agitó durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2-(3-bromobencil)-5-metiltiofeno (3,77 g).

Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 27 y 28 se obtuvieron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 26.

#### Ejemplo de Referencia 29

Se añadió gota a gota una solución de hexano 1,56 M (23,7 ml) de n-butillitio a una solución de 3-metil-1-benzotiofeno (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante media hora a la misma temperatura. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 3-bromobenzaldehído (6,05 g) en tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla se agitó durante media hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (3-bromofenil)(3-metil-1-benzotien-2-il)metanol (10,0 g) en forma de una materia oleosa acromática. Se añadieron el complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (4,42 ml) y trietilsilano (9,58 ml) a una solución de (3-bromofenil)(3-metil-1-benzotien-2-il)metanol en diclorometano (100 ml) a -30° C y la mezcla se agitó durante media hora. Después de que la mezcla de reacción se calentara a -10° C y se agitara durante diez minutos, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2-(3-bromobencil)-3-metil-1-benzotiofeno (6,68 g).

Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 30 a 36 se obtuvieron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 29.

#### Ejemplo de Referencia 37

Se disolvió benzo[b]tiofeno (1,12 g) en tetrahidrofurano (50 ml). Esta solución se enfrió a -78° C, a la solución se le añadió gota a gota una solución de hexano 1,58 M (10,5 ml) de n-butillitio y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78° C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 5-cloro-2-bromobenzaldehído (3,15 g) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y después el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 1-benzotien-2-il(5-bromo-2-clorofenil)metanol (4,75 g). Se añadieron imidazol (1,08 g) y el terc-butil dimetilclorosilano (2,99 g) a una solución de 1-benzotien-2-il(5-bromo-2-clorofenil)metanol en dimetilformamida (100 ml) y la mezcla se agitó durante tres horas a 70° C. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener [1-benzotien-2-il(5-bromo-2-clorofenil)metoxi](terc-butil)dimetilsilano (3,34 g).

Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 38, 39 y 40 se obtuvieron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 37.

#### Ejemplo de Referencia 41

Se añadieron cloruro de aluminio (8,9 g) y cloruro de 4-etilbenzoílo (5,96 g) a una solución de 2-bromotiofeno (3,2 ml) en diclorometano (50 ml) a 0° C y la mezcla se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (5-bromo-2-tienil) (4-etilfenil)metanona (8,97 g). Se añadieron el complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,57 ml) y trietilsilano (3,83 ml) a una solución de (5-bromo-2-tienil) (4-etilfenil)metanona en acetonitrilo (20 ml) a -40° C y la mezcla se agitó durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2-bromo-(4-etilbencil)tiofeno (6,78 g).

#### Ejemplo de Referencia 42

Se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano 1 M (2,98 ml) de bromuro de etilmagnesio a pirrol (0,2 g) y la mezcla se agitó durante media hora. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo, se añadió bromuro de 4-etilbencilo (663 mg) a una solución del residuo obtenido en benceno (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante cinco horas a 60° C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2-(4-etilbencil)-1H-pirrol (0,12 g).

#### Ejemplo de Referencia 43

Se añadió gota a gota una solución de hexano 1,5 M (21 ml) de n-butillitio a una solución de 6,7-dimetil-benzofurano (4,1 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante media hora. Después, a la mezcla se le añadió cloro tri-n-butilestaño (8,4 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano) para obtener tri-n-butil(6,7-dimetil-benzofuran-2-il)estaño (10,8 g).

Los compuestos en los Ejemplos de Referencia 44 a 49 se obtuvieron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 43.

#### Ejemplo de Referencia 50

Se añadió borohidruro sódico (1,3 g) a la solución de 6-metil-indan-1-ona (5,0 g) en metanol (50 ml) a 0° C y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener 6-metilindano-1-ol (5,5 g). A una solución de 6-metilindani-1-ol en tolueno (50 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,2 g) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción regresó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se lavó con agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5% y una solución salina saturada en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener 5-metil-1H-indeno (5,5 g).

El compuesto en el Ejemplo de Referencia 51 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 50.

#### Ejemplo de Referencia 52

Se añadieron agua (0,6 ml) y N-bromosuccinimida (6,1 g) a una solución de 5-metil-1H-indeno (4,4 g) en dimetilsulfóxido (50 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5% y una solución salina saturada en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró y los cristales resultantes se lavaron con hexano para obtener, por filtración, 2-bromo-6-metilindano-1-ol (4,4 g). A una solución de 2-bromo-6-metilindano-1-ol en tolueno (50 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,1 g) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción regresó a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5% y una solución salina saturada en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 2-bromo-5-metil-1H-indeno (1,7 g).

El compuesto en el Ejemplo de Referencia 53 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 52.

#### Ejemplo de Referencia 54

Se añadieron 2-bromo-1H-indeno (3,0 g) y una solución de un reactivo de Grignard preparada usando magnesio de metal en tetrahidrofurano (20 ml) a una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-N-metil-N-metoxibenzamida (6,99 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0° C y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1H-indeno-2-il) [3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-

glucopiranosil)fenil]metanona (0,84 g).

#### Ejemplo de Referencia 55

Se disolvió pentametilbenceno (3,62 g) en una solución de 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4, 6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil) benzoato de metilo (1,31 g) en diclorometano (150 ml), a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de n-heptano 1 M (6,83 ml) de tricloruro de boro a -78° C y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota metanol (40 ml) a -78° C. Después de elevar la temperatura a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (2R,3S,4S,4aR,10bS)-7-(1-benzotien-2-ilmetil) -3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)-3,4,4a,10b-tetrahidropirano[3,2-c]isocumeno-6(2H)-ona (420 mg).

#### Ejemplo 1

Se añadieron gota a gota 1,58 moles de una solución en n-hexano de n-butillitio (2,4 ml) a una solución de benzo[b]tiofeno (504 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)benzaldehído (1,57 g) en tetrahidrofurano (45 ml) y la mezcla se agitó durante cinco horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo). Se añadieron gota a gota trietilsilano (0,67 ml) y una solución de complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (447 ml) en diclorometano (15 ml) a una solución del residuo (1,6 g) en diclorometano (25 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(1-benzotien-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (1,56 g).

Los compuestos en los Ejemplos 2 a 16 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 1.

#### Ejemplo 17

Se añadieron gota a gota 1,58 moles de una solución en n-hexano de n-butillitio (1,18 ml) a una solución de 3-(4-metoxibencil)tiofeno (0,38 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78° C y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con una solución salina saturada, el producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-cloroformo-acetona). Se añadieron triisopropilsilano (0,78 ml) y el complejo de trifluoruro de boro-éster dietílico (0,32 ml) a una solución del residuo (0,94 g) en cloroformo (1,0 ml) y acetonitrilo (5,0 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante media hora. A la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (1,0 ml) y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 1,4:5,9-dianhidro-6,7,8,10-tetra-O-bencil-2,3-dideoxi-2(4-metoxibencil)-1-tio-D-glicero-D-glo-deca-1,3-dienitol (0,72 g).

Los compuestos en los Ejemplos 18 a 24 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 17.

#### Ejemplo 25

Se disolvió 2-[3-bromo-4-(metoximetoxi)bencil]-1-benzotiofeno (17,4 g) en tetrahidrofurano (200 ml). A la mezcla se le añadieron gota a gota 1,58 moles de una solución en n-hexano de n-butillitio (30,4 ml) a -78° C y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78° C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (21,6 g) en tetrahidrofurano (150 ml) y la mezcla se agitó durante tres horas a -78° C. La mezcla de reacción se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado y una capa de agua se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica completa combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a partir de la misma a presión reducida para dar el residuo. El sólido obtenido se recristalizó (hexano-acetato de etilo) para obtener 1-C-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metoximetoxi)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosil (25,3 g). Éste se disolvió en diclorometano (500 ml). A la solución se le añadieron trietilsilano (14,7 ml) y el complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (4,1 ml) a -40° C y la mezcla se agitó durante cuatro horas a -20° C. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado y una capa de agua se extrajo con cloroformo. La capa orgánica completa combinada se secó con sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metoximetoxi)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (21,8 g).

Los compuestos en los Ejemplos 26 a 29 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 25.

#### Ejemplo 30

Se disolvió (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metoximetoxi)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (21,7 g) en acetato de etilo (135 ml). A la mezcla se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M-acetato de etilo (135 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (18,6 g).

Los compuestos en los Ejemplos 31 y 32 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 30.

#### Ejemplo 33

Se disolvió (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (763 mg) en dimetilformamida (10 ml). A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (207 mg) y yoduro de metilo (0,095 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con sulfato sódico y se lavó con agua y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-metoxifenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (736 mg).

Los compuestos en los Ejemplos 34 a 40 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 33.

#### Ejemplo 41

Se disolvió [2-(4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)fenoxi)etil]carbamato de terc-butilo (910 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), a la mezcla se le añadió hidruro de aluminio litio (76 mg) y la mezcla se agitó durante siete horas en condición de reflujo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico y el precipitado se separó por filtración a través de celite. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se diluyó con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-[2-metilamino]etoxi]fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (612 mg).

#### Ejemplo 42

Se disolvió [2-(4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil) fenoxi)etil]carbamato de terc-butilo (906 mg) en acetonitrilo (10 ml), y metanol (0,08 ml), yoduro sódico (300 mg) y cloruro de acetilo (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió diisopropiletilamina (0,70 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Además, a la mezcla se le añadieron cloruro de acetilo (0,14 ml) y diisopropiletilamina (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener N-[2-(4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)fenoxi)etil]acetamida (387 mg).

#### Ejemplo 43

Se disolvió (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol (1,33 g) en anhídrido acético-piridina (1:2) (30 ml) y la mezcla se agitó durante 25 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el sólido obtenido se lavó con etanol para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[2-acetoxifenil-5-(1-benzotien-2-ilmetil)-D-glucitol (1,93 g).

El compuesto en el Ejemplo 44 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 43.

#### Ejemplo 45

Se disolvió (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[2-acetoxifenil-5-(1-benzotien-2-ilmetil)-D-glucitol (1,93 g) en acetonitrilo (30 ml). A la mezcla se le añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,6 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 50° C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se diluyó con una solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol (1,85 g).

El compuesto en el Ejemplo 46 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 45.

#### Ejemplo 47

Se disolvió (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol (570 mg) en dimetilformamida (10 ml), a la mezcla se le añadieron carbonato potásico (0,69 g), bromuro de ciclopentilo (0,54 ml) y yoduro potásico (83 mg) y la mezcla se agitó durante dos días a 50° C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(ciclopentilo)fenil]-D-glucitol (393 mg).

El compuesto en el Ejemplo 48 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 47.

#### Ejemplo 49

Se disolvió (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol (570 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). A la mezcla se le añadieron 2-propanol (0,38 ml), azodicarboxilato de dietilo (0,63 ml) y trifetilfosfina (1,05 g) y la mezcla se agitó durante dos días a temperatura ambiente. Además, a la mezcla se le añadieron 2-propanol (0,23 ml), azodicarboxilato de dietilo (0,31 ml) y trifetilfosfina (0,52 g) y la mezcla se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(isopropilo)fenil]-D-glucitol (544 mg).

#### Ejemplo 50

Se suspendió hidruro sódico (60 %) en dimetilsulfóxido (3 ml) y la mezcla se agitó durante media hora a 60° C. A la mezcla se le añadió una solución de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol (571 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, (S)-(-)-4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0,21 ml) y la mezcla se agitaron durante siete horas a 80° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-il]metoxi]fenil]-D-glucitol (77 mg).

#### Ejemplo 51

5 Se añadieron 2,6-lutidina (3,98 ml) y anhídrido trifluorometansulfónico (3,45 ml) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(benzotieno-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (13,1 g) en diclorometano (150 ml) enfriado a -20° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla se le añadieron adicionalmente 2,6-lutidina (2,00 ml) y anhídrido trifluorometansulfónico (1,73 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(benzotieno-2-ilmetil)-2-trifluorometansulfonilfenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (13,9 g).

#### Ejemplo 52

15 Se disolvió (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(benzotieno-2-ilmetil)-2-trifluorometansulfonilfenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (5,67 g) en un disolvente mixto de dimetilsulfóxido (30 ml) y metanol (25 ml). A la mezcla se le añadieron acetato de paladio (II) (285 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (524 mg) y trietilamina (1,94 ml) y la mezcla se agitó durante dos días a 55° C en una atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)benzoato de metilo (2,74 g).

#### Ejemplo 53

25 Se disolvió 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)benzoato de metilo (5,26 g) en tetrahidrofurano (5 ml). A la mezcla se le añadieron metanol (10 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 10 M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 21 horas a 60° C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó por adición de ácido clorhídrico 6 M y posteriormente se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se sometió a secado al vacío para obtener ácido 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)benzoico (5,13 g).

El compuesto en el Ejemplo 54 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 53.

#### Ejemplo 55

35 Se añadieron cloruro de oxarilo (0,16 ml) y una gota de dimetilformamida a una solución de ácido [4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)fenoxi]acético (770 mg) en diclorometano (10 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a evaporación a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (15 ml). A la solución se le añadió amonio acuoso al 28% (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo obteniendo [4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil) fenoxi]acetamida (740 mg).

El compuesto en el Ejemplo 56 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 55.

#### Ejemplo 57

45 Se disolvió ácido 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil) benzoico (2,23 g) en tolueno (20 ml), a la solución se le añadió trietilamina (0,590 ml) y la mezcla se enfrió a 0° C. A la mezcla se le añadió gota a gota gradualmente difenilfosforilazida (0,67 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno, después se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 1 % y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó durante tres horas a 130° C. Además, a la mezcla se le añadió 2-propanol (30 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 110° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4, 6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil) fenilcarbamato de terc-butilo (1,50 g).

#### Ejemplo 58

60 Se disolvió 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)fenilcarbamato de terc-butilo (1,11 g) en acetato de etilo (3 ml). A la mezcla se le añadió clorhidrato de acetato de etilo 4 M (3 ml) en refrigeración con hielo y la temperatura de la mezcla se elevó a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con la solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-cloroformometanol-amoniaco acuoso) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[2-amino-5-(1-benzotien-2-ilmetil)fenil]-2-

65

(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (576 mg).

**Ejemplo 59**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (68 mg) a tetrahidrofurano anhidro (15 ml) en una atmósfera de argón, y a la mezcla se le añadió gradualmente gota a gota una solución de 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2,3,4,6-tetra-5-O-bencil-β-D-glucopiranosil) fenilcarbamato de terc-butilo (1,27 g) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 75° C. Después de que la reacción se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron en orden agua (1,0 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (10 ml) y agua (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración a través de celite y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. A la mezcla se le añadió cloroformo y la mezcla se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metilamino)fenil]-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (737 mg) en forma de una materia viscosa acromática.

Los compuestos del Ejemplo 60 a 62 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 59.

**Ejemplo 63**

Se añadieron ftalimida (294 mg), trifetilfosfina (525 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0,32 ml) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(hidroxiletoksi)fenil]-2-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (1,35 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió gel de sílice (3 g), la mezcla se solidificó en seco a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y etanol (15 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,54 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de que la materia insoluble se separara por filtración, el filtrado se concentró para obtener el residuo. Al residuo se le añadió cloroformo y además el agua insoluble se separó por filtración. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[2-(aminoetoxi)-5-(1-benzotien-2-ilmetil)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (960 mg).

**Ejemplo 64**

Se disolvió (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metilamino)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (179 mg) en diclorometano (3 ml). A la mezcla se le añadieron formalina al 35% (0,008 ml) y ácido acético (0,02 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió triacetoxi borohidruro sódico (74 mg) y la mezcla se agitó durante 11 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajo tres veces con cloroformo después de la descomposición del reactivo en exceso. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(dimetilamino)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (124 mg).

**Ejemplo 65**

Se añadió gota a gota una solución en n-hexano 1,58 M (2,2 ml) de n-butillitio a una solución de [1-benzotien-2-il(5-bromo-2-fluorofenil)metoxi](terc-butil)dimetilsilano (1,50 g) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) enfriado a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante media hora. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencilgluconolactona (1,90 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 con elevación gradualmente de la temperatura de -78° C a 0° C. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con la solución acuosa de cloruro de amonio saturado y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-n-hexano-acetona). El residuo (1,52 g) obtenido se disolvió en tetrahidrofurano deshidratado (15 ml). A la mezcla se le añadió una solución de fluoruro de amonio tetra-n-butilo en tetrahidrofurano 10 M (2,0 ml) y la mezcla se agitó durante 65 minutos a temperatura ambiente. Después de que el disolvente se evaporara a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo, el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo). Se añadieron trietilsilano (0,239 ml) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,175 ml) a una solución del residuo (500 mg) obtenida en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante cinco horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturada y después se extrajo tres veces con cloroformo después de la descomposición del reactivo en exceso. La capa orgánica se lavó con la solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturada y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-fluorofenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (150 mg) en forma de una materia viscosa de color amarillo claro.

Los compuestos en los Ejemplos 66 a 68 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 65.

**Ejemplo 69**

Se añadieron magnesio (gránulos; 131 mg) y 1,2-dibromoetano (una gota) a tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió gradualmente gota a gota una solución de 2-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-bromofenilmetiléter (1,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y la temperatura se elevó de la temperatura ambiente a 60° C para preparar un reactivo de Grignard. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, al reactivo se le añadió una solución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-(+)-glucono-1,5-lactona (2,91 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó durante tres horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo

tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo). Se añadieron trietilsilano (0,146 ml) y el complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,105 ml) a una solución del residuo (600 mg) obtenido en acetonitrilo (6 ml) a -20° C y la mezcla se agitó durante 3 horas. Además, a la mezcla se le añadieron trietilsilano (0,073 ml) y complejo de trifluoruro de boro-éster dietílico (0,048 ml). La temperatura se elevó a -10° C y la mezcla se agitó durante dos horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado para descomponer el reactivo superfluo y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-metoxifenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (394 mg).

El compuesto en el Ejemplo 70 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 69.

#### 15 **Ejemplo 71**

Se añadió gota a gota una solución de 2-bromopiridina (342 mg) en tetrahidrofurano (13 ml) a una solución en hexano 1,59 M (1,36 ml) de n-butillitio a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura. Después, a la mezcla se le añadió una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)benzaldehído (1,13 g) en tetrahidrofurano (35 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[hidroxi(piridina-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (0,99 g). Se añadió hidruro sódico (60%) (202 mg) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[hidroxi(piridina-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (1,78 g) en tetrahidrofurano (12 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante media hora. Se añadió gota a gota disulfuro de carbono (1,15 ml) a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura y dos horas más a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (0,28 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se disolvió en tolueno (20 ml). A la mezcla se le añadieron hidruro de tributilestaño (3,28 ml) y a',a'-azoisobutironitrilo (82 mg) y la mezcla se agitó durante 64 horas en condición de reflujo. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(piridina-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (1,51 g).

El compuesto en el Ejemplo 72 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 71.

#### 35 **Ejemplo 73**

Se disolvieron (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(hidroxilmetil)fenil]-D-glucitol (631 mg) y ftalimida (154 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron azodicarboxilato de dietilo (0,18 ml) y trifenilfosfina (303 mg) a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-{3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2R-isoindol-2-il)metil]fenil}-D-glucitol (784 mg).

#### 40 **Ejemplo 74**

Se añadió 1,2-dibromoetano (1 gota) a una solución de polvo de cinc (86 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) en una atmósfera de argón y la solución se puso a reflujo durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió cloro-trimetilsilano (una gota) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, a la mezcla se le añadió (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-(3-bromometil-6-metoxi)fenil-D-glucitol (700 mg) y la mezcla se puso a reflujo durante una hora. A la mezcla se le añadieron 2-bromo-1H-indeno (128 mg) y *tetraquistrifenilfosfina* paladio (76 mg) y la mezcla calentó a reflujo durante cinco horas. La temperatura de la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado. La materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[3-[(1H-indeno-2-il)metil-6-metoxi]fenil]-D-glucitol (190 mg).

Los compuestos en los Ejemplos 75 a 79 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 74.

#### 55 **Ejemplo 80**

Se suspendió cinc activo (131 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). A la suspensión se le añadió 1,2-dibromoetano (0,07 ml) y la suspensión se agitó durante 5 minutos a 60° C. Después, a la mezcla se le añadió cloruro de trimetilsililo (0,10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(bromometil)fenil]-D-glucitol (694 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60° C. Después, a la mezcla se le añadieron 2-(metilitio)benzotiazol (181 mg) y *tetraquistrifenilfosfina* paladio (231 mg) y la mezcla se agitó durante 15 horas a 60° C. Después de que el precipitado se separara por filtración, el filtrado se concentró. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-(1S-benzotiazol-2-ilmetil)fenil]-D-glucitol (355 mg).

**Ejemplo 81**

Una suspensión en 1,4-dioxano (10 ml) de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[3-(bromometil)fenil]-D-glucitol (501 mg), 1-metil-2-(tributilestanil)-1H-indol (546 mg), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (92 mg), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (88 mg), fluoruro potásico (174 mg) y carbonato de cesio (652 mg) se agitó durante 18 horas a 60° C. La materia insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó del filtrado para dar el residuo. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[3-t(1-metil)-1H-indol-2-il]metil]fenil]-D-glucitol (280 mg).

Los compuestos en los Ejemplos 82 a 91 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 81.

**Ejemplo 92**

Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfino)paladio(0) (43 mg) y 1-benzotien-3-ilboronato de dimetilo (132 mg) a una solución de 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-3-(trifluorometansulfonil)benceno (280 mg) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió adicionalmente una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (4 ml) y la mezcla se agitó durante cuatro horas a 90° C. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y una solución salina saturada, el agua insoluble se sometió a filtración a través de celite y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotien-3-il)fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (170 mg).

**Ejemplo 93**

Se añadió el veinte por ciento de hidróxido de paladio/carbono (800 mg) a una suspensión de 1,4:5,9-dianhidro-6,7,8,10-tetra-O-bencil-2,3-dideoxi-2-(4-metoxibencil)-1-tio-D-glicero-D-deca-1,3-dienitol (0,72 g) en tetrahidrofurano (5,0 ml) y ácido clorhídrico en solución de metanol al 2% (10 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. Después, al residuo se le añadieron piridina (3,0 ml) y anhídrido acético (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida y el producto resultante se coevaporó con tolueno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 6,7,8,10-tetra-O-acetil-1,4:5,9-dianhidro-2,3-dideoxi-2-(4-metoxibencil)-1-tio-D-glicero-D-deca-1,3-dienitol (0,13 g).

**Ejemplo 94**

Se añadieron gota a gota 0,76 moles de una solución en tetrahidrofurano de bromuro de isopropilmagnesio (27,6 ml) a una solución de 2-(4-etilbencil)-1H-pirrol (4,14 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó durante dos horas. A la mezcla se le añadió gota a gota fluoruro de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosilo (3,80 g) y la mezcla se agitó durante cinco horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[5-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (1,89 g).

**Ejemplo 95**

Se añadieron quince mg de hidruro sódico (60%) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[5-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (210 mg) en dimetilformamida (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, a la mezcla se le añadió yoduro de metilo (0,185 ml) y la mezcla se agitó durante media hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[5-(4-etilbencil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (143 g).

**Ejemplo 96**

Se añadió (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(1H-pirrol-2-il)-D-glucitol (773 mg) a una suspensión de bromuro de tetrabutil amonio (42,2 mg) e hidróxido potásico (150 mg) en benceno (5,0 ml) y a la mezcla se le añadió bromuro de 4-etilbencilo (331 mg). La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[1-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (695 mg).

**Ejemplo 97**

Se añadió trietilamina (0,6 ml) a una solución de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-(1H-tetrazol-5-il)-D-glucitol (0,85 g) en tetrahidrofurano (10,0 ml) y a la mezcla se le añadió bromuro de 4-etilbencilo (0,50 g). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[2-(4-etilbencil)-1H-tetrazol-5-il]-D-glucitol (0,22 g).

**Ejemplo 98**

Se disolvió 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-C-(3,5-dicloropirazina-2-il)-D-glucopiranososa (7,93 g) en diclorometano (90 ml), a

la mezcla se le añadieron trietilsilano (36,8 ml) y ácido trifluoroacético (17,7 ml) y la mezcla se agitó durante 19 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica completa combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(3,5-dicloropirazina-2-il)-D-glucitol (2,15 g).

#### Ejemplo 99

Se diluyeron 1,58 moles de una solución en n-hexano (2,15 ml) de n-butillitio con tetrahidrofurano (20 ml), a la solución se le añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametil piperidina (0,64 ml) a -78° C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0° C. Posteriormente, a la mezcla se le añadió una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(3,5-dicloropirazina-2-il)-D-glucitol (2,09 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78° C y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78° C. Después, a la mezcla se le añadió 4-etilbenzaldehído (1,28 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a -78° C. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y la capa de agua se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica completa combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-(3,5-dicloro-6-[(4-etilfenil)(hidroxi)metil]pirazina-2-il)-D-glucitol (842 mg).

#### Ejemplo 100

Se añadieron pentametilbenceno (1,57 g) y una solución en n-heptano 1,0 M (2,97 ml) de tricloruro de boro a una solución de (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[(5-metil-1-benzotien-2-il)metil]fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (538 mg) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió metanol (5 ml) para descomponer el reactivo en exceso y el producto resultante se sometió a evaporación a presión reducida para remover el disolvente y dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[(5-metil-1-benzotien-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (274 mg).

Los compuestos en los Ejemplos 101 a 153 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 100.

#### Ejemplo 154

Se añadió gota a gota 1 mol de una solución en n-heptano de tribromuro de boro (4,54 ml) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[3-[(benzotiofeno-2-11) metil]fenil]-D-glucitol (0,77 g) y pentametilbenceno (2,3 g) en diclorometano (20 ml) a -78° C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 90 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota metanol a -78° C y la mezcla se agitó llevando la temperatura a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo, al mismo se le añadió más cantidad de metanol (20 ml) y se concentró para dar el residuo. Después, al mismo se le añadió más cantidad de tolueno y se concentró para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener un producto amorfo de color amarillo (390 mg). Éste se purificó adicionalmente por una cromatografía en columna de cromatografía en columna de fase inversa para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[(1-benzotiofeno-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (270 mg).

El compuesto en el Ejemplo 155 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 154.

#### Ejemplo 156

Se disolvió (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotiofeno-2-ilmetil)-2-(ciclopentiloxi)fenil]-D-glucitol (381 mg) en metanol (10 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (32 mg) y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con resina de intercambio iónico ácida y la resina se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-il)metil]-2-(ciclopentiloxi)fenil]-D-glucitol (215 mg).

Los compuestos en los Ejemplos 157 a 178 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 156.

#### Ejemplo 179

Se disolvió (1S)-1,5-anhidro-1-[5-[1-benzotien-2-ilmetil]-2-[(2dimetilamino)etoxi]fenil]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucitol (520 mg) en diclorometano (25 ml). Después, a la solución se le añadió pentametilbenceno (1,39 g), el producto resultante se enfrió a -78° C. Al mismo se le añadió 1,0 mol de una solución en n-heptano (3,4 ml) de tricloruro de boro y la mezcla resultante se agitó durante cuatro horas a -78° C. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y el disolvente se evaporó a partir del mismo a presión reducida para dar el residuo. Al mismo se le añadió una solución mixta de tolueno-éter dietílico (1:1) y se extrajo con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturada. El agua se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (metanol-agua). Finalmente, el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-[1-benzotien-2-ilmetil]-2-[(2-dimetilamino)etoxi]fenil]-D-glucitol (104 mg).

#### Ejemplo 180

Se añadió 1 mol de una solución acuosa de hidróxido sódico (1,5 ml) a (2R,3S,4S,4aR,10bS)-7-(1-benzotieneno-2-ilmetil)-3,4-dihidroxi-hidroximetil]-3,4,4a,10b-tetrahidropirano[3,2-c]isocumeno-6(2H)-ona (80 mg) y la mezcla se agitó durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (1,5 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por una cromatografía en columna de fase inversa (agua-metanol) para obtener el ácido 4-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-((3-D-glucopiranosil)benzoico (67 mg).

#### Ejemplo 181

Se añadieron N-metilmorfolina (412 mg) y clorotrimetilsilano (295 mg) a una solución de (2R,3S,4S,4aR,10bS)-7-(1-benzotieneno-2-ilmetil)-3,4-dihidroxi-2-hidroximetil]-3,4,4a,10b-tetrahidropirano[3,2-c]isocumeno-6(2H)-ona (280 mg)

en tetrahidrofurano (14 ml) a -5° C y la mezcla se agitó durante 12 horas a 40° C. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno y agua y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo resultante (384 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y a la solución se le añadió hidruro de litio y aluminio (56 mg) a -10° C. Después, la mezcla se agitó durante tres horas en refrigeración con hielo y a la misma se le añadió sulfato sódico decahidrato. Después, el producto resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (agua-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(hidroximetil)fenil]-D-glucitol (90 mg).

#### Ejemplo 182

Se añadieron el veinte por ciento de ácido clorhídrico-metanol (3 gotas) y paladio-carbono al 5% (0,1 g) a una solución de (1H-indeno-2-il)[3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)fenil]metanona (0,84 g) en metanol (10 ml) y el producto resultante se agitó durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el residuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[3-[(2,3-dihidro-1H-indeno-2-il)metil]fenil]-D-glucitol (16 mg).

Los compuestos en los Ejemplos 183 y 184 se obtuvieron de una manera similar a la del Ejemplo 182.

#### Ejemplo 185

Se añadió hidruro sódico (42 mg) a una solución de pirrolo (64 mg) en dimetilformamida (10 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante media hora a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se enfriara a -30° C, a la misma se le añadió gota a gota una solución de (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1,5-anhidro-1-[5-(bromometil)fenil]-D-glucitol (80 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y el producto resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A éste se le añadieron metanol (10 ml) y metóxido sódico (44 mg) y el producto resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (agua-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)-fenil]-D-glucitol (18 mg).

#### Ejemplo 186

Se añadió el veinte por ciento de hidróxido de paladio/carbono (130 mg) a una suspensión de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[5-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (400 mg) en acetato de etilo-ácido acético (10:1) (11 ml) y el producto resultante se agitó durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (25 mg).

El compuesto en el Ejemplo 187 se obtuvo de una manera similar a la del Ejemplo 186.

#### Ejemplo 188

Se añadió el diez por ciento de paladio/carbono (450 mg) a una solución de (1S)-1,5-anhidro-2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-[1-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (587 mg) en acetato de etilo-metanol-ácido acético (10:2:1) (39 ml) y el producto resultante se agitó durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener (1S)-1,5-anhidro-1-[1-(4-etilbencil)-1H-pirrol-2-il]-D-glucitol (59 mg).

Las fórmulas estructurales y las propiedades fisicoquímicas de los compuestos de los Ejemplos de Referencia se muestran en las siguientes Tablas 1-6. Las fórmulas estructurales y las propiedades fisicoquímicas de los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes Tablas 7-36.

Incidentalmente, los símbolos de las tablas tienen los siguientes significados:

Ref.: número de Ejemplo de Referencia, Ej.: número de Ejemplo, Estructura: fórmula estructural, Me: grupo metilo, Et: grupo etilo, Bn: grupo bencilo, Bu: grupo butilo, TBDMS: grupo terc-butildimetilsililo, TBDPS: grupo terc-butildifenilsililo, Ac: grupo acetilo, Tf: grupo trifluorometanosulfonilo, Datos: datos de propiedad, NMR: Espectro de resonancia magnética nuclear (patrón interno TMS), MS: Valor del análisis de masas.

Los compuestos enumerados en las Tablas 37 a 39 pueden prepararse fácilmente de una manera similar a la de los Ejemplos y Ejemplos de Preparación o mediante un procedimiento con modificaciones menores que son evidentes para los expertos en la materia. Las Tablas 37 a 39 se proporcionan después de las Tablas 1 a 36.

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Puesto que los derivados de C-glucósido y las sales de los mismos (los compuestos de la presente invención) tienen los efectos de inhibir un cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa y reducir el nivel de glucosa en sangre, estos compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de diabetes tal como diabetes insulino dependiente (diabetes de tipo 1) y diabetes insulino independiente (diabetes de tipo 2), enfermedades resistentes a insulina y obesidad, por ejemplo, como una medicina, particularmente como un inhibidor de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa.

Los efectos significativos de inhibir un cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa y reducir la glucosa en sangre del compuesto de la presente invención se han confirmado por los siguientes ensayos farmacológicos (ejemplos de ensayo 1 y 2).

Ejemplo de ensayo 1

[Inhibición de actividad del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa humano (SGLT2 humano)]

(1) Preparación de vector de expresión de SGLT2 humano

Primero, se transcribió de forma inversa ADNc monocatenario de ARN total originado en riñón humano (fabricado por Biosciences Clontech) usando un Superscript II (fabricado por Invitrogen Corporation) y un hexámero aleatorio.

Segundo, usando el ADNc como un molde, se amplificó un fragmento de ADN que codificaba un SGLT 2 humano (Wells, R.G. *et al.*, Am. J.Physiol., 1992, 263(3) F459) por la reacción de PCR usando ADN polimerasa Pyrobest

(fabricada por Takara Bio Inc.). Es decir, se insertaron un sitio *Hind III* y un sitio *EcoRI* en el lado 5' y el lado 3' del fragmento de ADN, respectivamente usando cebadores.

El fragmento amplificado se clonó en un vector pCR2.1-Topo usando un Kit de clonación Topo TA (fabricado por Invitrogen Corporation) y el vector clonado se transfectó a una célula competente de *Escherichia coli* JM 109. Se cultivaron clones resistentes a ampicilina en un medio LB que contenía ampicilina (100 mg/l). Se purificó un plásmido a partir de la *Escherichia coli* cultivada usando el método de Hanahan (véase Maniatis *et al* "Molecular Cloning"). Se obtuvo un fragmento de ADN para codificar un SGLT2 humano por la digestión de *Hind III/EcoRI* del plásmido y se ligó y clonó en el mismo sitio del vector de expresión pcDNA 3.1 (fabricado por Invitrogen Corporation) usando una ADN ligasa (fabricada por Roche Diagnostics). El clon ligado se transfectó a una célula competente de *Escherichia coli* JM 109 de la misma manera que se ha descrito anteriormente y se cultivó en un medio LB que contenía ampicilina y se obtuvo un vector de expresión de SGLT 2 humano usando el método de Hanahan.

(2) Preparación de células que expresan SGLT2

El vector de expresión de SGLT2 humano se transfectó a una célula CHO-K1 usando Lipofectamine 2000 (fabricado por Invitrogen Corporation) La célula se cultivó en un medio F12 de Ham (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.). Que contenía penicilina (50 UI/ml, fabricado por Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), estreptomina (50 µg/ml, fabricado por Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), Geneticina (40µg/ml, fabricado por Invitrogen Corporation) y suero bovino fetal al 10 % en presencia de CO<sub>2</sub> al 5 % a 37° C durante dos semanas y se obtuvieron clones resistentes a Geneticina. Se obtuvo una célula que expresa de forma estable el SGLT2 humano, que muestra consumo dependiente de sodio de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (Véanse los siguientes párrafos para el método de medición del consumo de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido).

(3) Inhibición del consumo de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido

Después de retirar el medio de una célula Cho que expresa de forma estable el SGLT2 humano, se añadió una solución de tampón de pretratamiento (solución de tampón de pH 7,4 que contiene cloruro de colina (140 mM), cloruro potásico (2 mM), cloruro cálcico (1 mM), cloruro magnésico (1 mM), ácido 2-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil] etanosulfónico (10 mM), y tris(hidroximetil) aminometano (5 mM)) en la cantidad de 100 µl por pocillo y se incubó a 37 °C durante 20 minutos.

Se mezclaron 11 µl de metil-  $\alpha$  -D-(U-14C)glucopiranosido (fabricado por Amersham Pharmacia Biotech) con 1.000 µl de una solución de tampón para consumo que contiene un compuesto de ensayo (solución de tampón de pH 7,4 que contiene cloruro sódico (140 mM), cloruro potásico (2 mM), cloruro cálcico (1 mM), cloruro magnésico (1 mM), metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (50 mM), ácido 2-[4-(2-hidroxietil)1-piperazinil]etanosulfónico (10 mM), y tris(hidroximetil)aminometano (5 mM)) para preparar una solución de tampón para consumo. Se preparó una solución de tampón para consumo sin un compuesto de ensayo para un grupo de control. Se preparó también una solución de tampón para consumo basal sin un compuesto de ensayo que contenía cloruro de colina (140 mM) en lugar de cloruro sódico para medir el consumo basal.

Después de retirar la solución de tampón de pretratamiento, se añadió la solución de tampón para consumo (25 µl por pocillo) y se incubó a 37 °C durante dos horas. Después de retirar la solución de tampón para consumo, se añadió una solución de tampón para lavar (solución de tampón de pH 7,4 que contenía cloruro de colina (140 mM), cloruro potásico (2 mM), cloruro cálcico (1 mM), cloruro magnésico (1 mM), metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (10 mM), ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil] etanosulfónico (10 mM), y tris(hidroximetil) aminometano (5 mM)) (200 µl por pocillo). La mezcla se retiró inmediatamente. Esta operación de lavado se llevó a cabo una vez más. Se añadió lauril sulfato sódico 0,5 % (25 µl por pocillo) para solubilizar las células. Se añadieron setenta y cinco µl de Microscint 40 (fabricado por PerkinElmer, Inc.) a la célula solubilizada y se midió la radiactividad usando un contador de microcentelleo TopCount (fabricado por Perkin Elmer, Inc.). El valor obtenido restando la cantidad de consumo basal de la cantidad de consumo del grupo control se definió como 100 %. La concentración para inhibición al 50 % del valor anterior (valor de CI<sub>50</sub>) se calculó a partir de una curva de concentración-inhibición usando el método de mínimos cuadrados. Como resultado, el compuesto de la presente invención mostró un fuerte efecto de inhibición de una actividad de cotransportador Na<sup>+</sup>-glucosa. Los valores de CI<sub>50</sub> de compuestos típicos de la presente invención se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40

Compuesto	CI <sub>50</sub> (nM)	Compuesto	CI <sub>50</sub> (nM)
Ejemplo 117	13	Ejemplo 142	21
Ejemplo 134	14	Ejemplo 150	6,5
Ejemplo 141	3,8	Ejemplo 174	6,6

Ejemplo de ensayo 2

[Ensayo de confirmación de actividad hipoglucémica]

Se usaron ratones KK-A<sup>y</sup> alimentados (CLEA Japan, Inc., macho). El compuesto de ensayo se suspendió en solución de metilcelulosa al 0,5 % a una concentración de 1 mg/10 ml. Se midió el peso de cada ratón. La suspensión de compuesto de ensayo se administró por vía oral a los ratones a una dosis de 10 ml/kg. Se administró solamente 0,5 % de metilcelulosa a los ratones de un grupo control. Cada grupo consistía en 6 ratones. Se recogió sangre de la vena de la cola inmediatamente antes de administrar el compuesto y una, dos, cuatro y ocho horas después de administrar el compuesto. Se midió el valor de glucosa en sangre usando un ensayo de glucosa CII

Wako (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La intensidad de actividad hipoglucémica se determinó calculando el área bajo la curva de valor de glucosa en sangre-tiempo (AUC) usando un método trapezoidal a partir del valor de glucosa de 0-8 horas después de administrar el compuesto y calculando la tasa (%) de la reducción en la AUC del grupo administrado con fármaco a partir de la del grupo de control.

- 5 Como resultado, el compuesto de la presente invención mostró una fuerte actividad hipoglucémica. La actividad hipoglucémica de compuestos típicos de la presente invención se muestra en la Tabla 41.

Tabla 41

Compuesto	Actividad Hipoglucémica (%)
Ejemplo 134	39
Ejemplo 141	34

- 10 Como resultado de los ejemplos de ensayo 1 y 2, los compuestos de fórmula (1) y de la presente invención mostraron un efecto notable inhibiendo una actividad de cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa y una fuerte actividad hipoglucémica. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención puedan servir como una medicina antidiabética que tenga el mismo o mayor efecto en comparación con las medicinas antidiabéticas convencionales.

- 15 La composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se prepara como un comprimido, polvo, gránulo fino, gránulo, capsula, píldora, líquido, inyección, supositorio, pomada, adhesivo o similares usando un excipiente, vehículo u otros aditivos habitualmente usados para la preparación y se administra por vía oral o parenteral.

- 20 La cantidad de compuesto de la presente invención a administrar clínicamente al cuerpo humano se determina de forma apropiada, teniendo en consideración los síntomas, peso, edad, sexo y similares de un paciente al que se administra el compuesto, en el intervalo de 0,1-500 mg por día para administración oral o en el intervalo de 0,01-100 mg por día para administración parenteral, una vez o varias veces al día. Puesto que la cantidad a administrar varía, dependiendo de diversas condiciones, puede ser suficiente administrar el compuesto a una cantidad menor que la cantidad anteriormente descrita.

- 25 Como una composición sólida para administración oral del compuesto de la presente invención, se usa un comprimido, polvo, gránulo o similares. En una composición sólida tal, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona o aluminometasilicato magnésico. La composición puede contener aditivos distintos del diluyente inerte tales como un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetil celulosa cálcica, un estabilizador tal como sacarosa, un solubilizador tal como ácido glutámico y ácido aspártico, un adyuvante para solubilización y similares por un procedimiento convencional. El comprimido o píldora puede recubrirse opcionalmente con una película de glucosa o una sustancia soluble en el estómago o soluble en los intestinos tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa o ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.

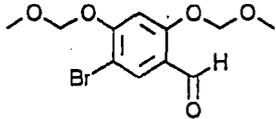
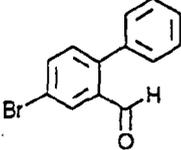
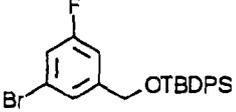
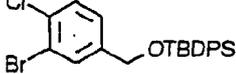
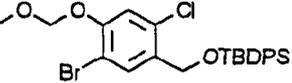
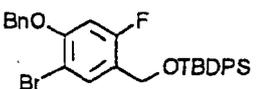
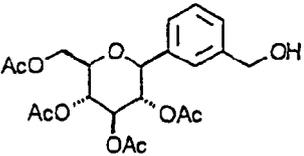
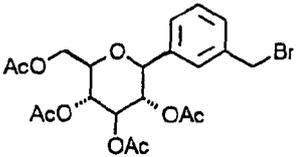
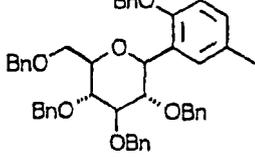
- 30 La composición líquida para administración oral incluye preparaciones farmacéuticamente aceptables tales como una preparación de emulsión, preparación de solución, preparación de suspensión, preparación de jarabe, preparación de elixir y similares y contiene un diluyente inerte habitualmente usado tal como agua purificada y alcohol etílico. La composición puede contener, además del diluyente, adyuvantes tales como un solubilizador, humectante y agente de suspensión, edulcorante, saporífero, perfume y conservante.

- 35 La inyección para administración parenteral incluye una solución, suspensión y emulsión acuosa o no acuosa esterilizada. Los ejemplos del diluyente para la solución o suspensión acuosa incluyen agua destilada y una solución salina fisiológica para inyección. Los ejemplos del diluyente para la solución o suspensión no acuosa incluyen propilenglicol, polietilenglicol y aceites vegetales tales como aceite de oliva; alcoholes tales como alcohol etílico y Polysolvate 80 (nombre comercial).

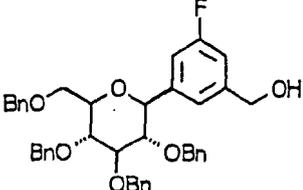
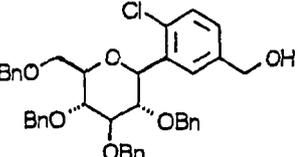
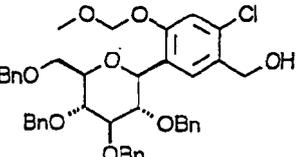
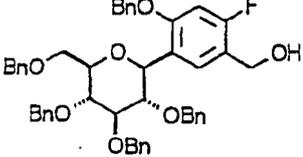
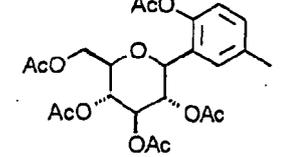
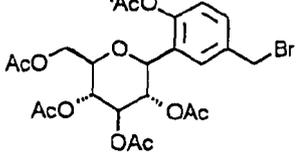
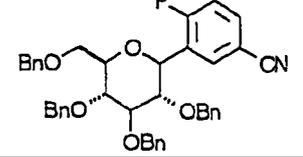
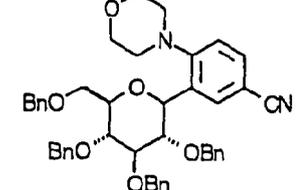
- 40 Una composición tal puede contener aditivos adicionales tales como un agente isotonzante, conservante, humectante, emulsionante, dispersante, estabilizante (por ejemplo lactosa), solubilizador y adyuvante para solubilización. Estos compuestos se esterilizan por filtración a través de un filtro que retiene bacterias y añadiendo un desinfectante o irradiando, por ejemplo. Estos compuestos pueden usarse produciendo una composición sólida esterilizada y disolviendo la composición en agua esterilizada o disolvente de inyección antes de su uso.

- 45

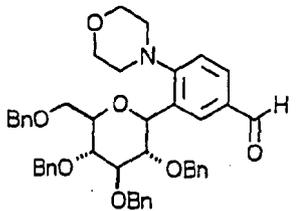
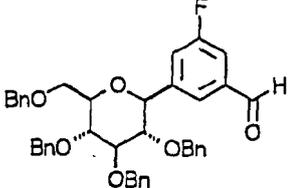
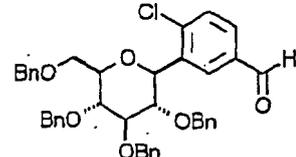
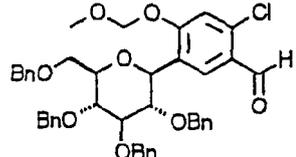
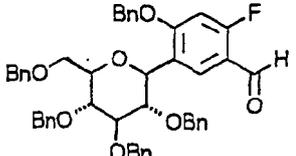
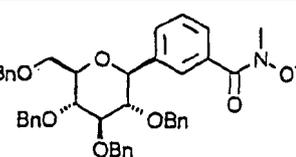
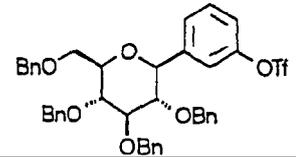
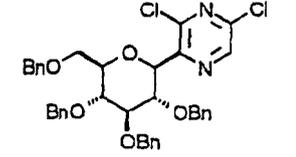
(Tabla 1)

Ref.	ESTRUCTURA	DATOS
1		FAB-MS (m/z); 307 [M+H] <sup>+</sup>
2		EI-MS (m/z); 261 [M] <sup>+</sup>
3		FAB-MS (m/z); 443 [M] <sup>+</sup>
4		FAB-MS (m/z); 459 [M] <sup>+</sup>
5		EI-MS (m/z); 518 [M-H] <sup>-</sup>
6		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,09 (9H, s), 4,70 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,61 (1H, d), 7,32-7,48 (11H, m), 7,63-7,70 (5H, m)
7		FAB-MS (m/z); 439 [M+H] <sup>+</sup>
8		FAB-MS (m/z); 502 [M+H] <sup>+</sup>
9		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 2,29 (3H, s), 3,54-3,90 (6H, m), 3,98 (1H, d), 4,40-4,68 (4H, m), 4,75-5,05 (6H, m), 6,75-7,43 (28H, m)

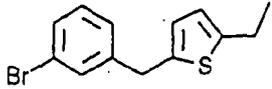
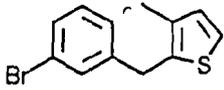
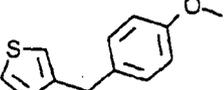
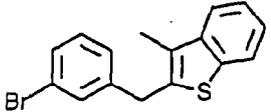
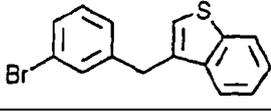
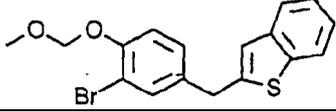
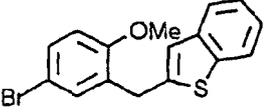
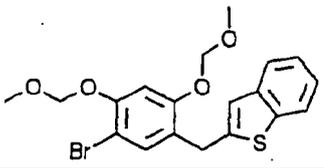
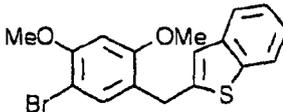
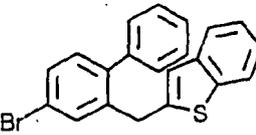
(Tabla 2)

Ref.	ESTRUCTURA	DATOS
10		FAB-MS (m/z); 648 [M+H] <sup>+</sup>
11		FAB-MS (m/z); 665 [M+H] <sup>+</sup>
12		EI-MS (m/z); 748 [M+Na] <sup>+</sup>
13		EI-MS (m/z); 777 [M+Na] <sup>+</sup>
14		FAB-MS (m/z); 481 [M+H] <sup>+</sup>
15		FAB-MS (m/z); 559 [M+H] <sup>+</sup>
16		ES-MS (m/z); 666 [M+Na] <sup>+</sup>
17		FAB-MS (m/z); 711 [M+H] <sup>+</sup>

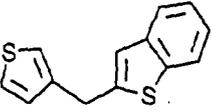
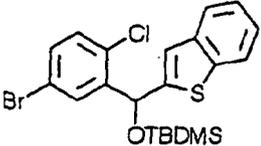
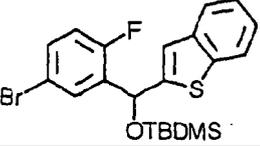
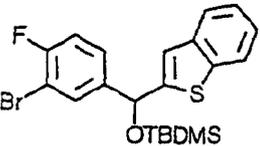
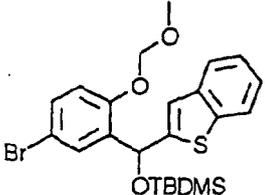
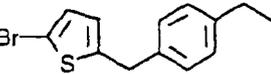
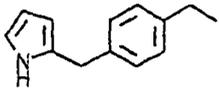
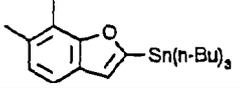
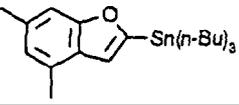
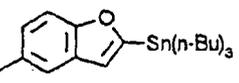
(Tabla 3)

Ref.	ESTRUCTURA	DATOS
18		ES-MS (m/z); 714 [M+H] <sup>+</sup>
19		ES-MS (m/z); 669 [M+Na] <sup>+</sup>
20		ES-MS (m/z); 685 [M+Na] <sup>+</sup>
21		ES-MS (m/z); 746 [M+Na] <sup>+</sup>
22		FAB-MS (m/z); 753 [M+H] <sup>+</sup>
23		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 3,33 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,61-3,84 (7H, m), 4,28-4,96 (8H, m), 6,89-7,39 (20H, m), 7,42 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, s)
24		ES-MS (m/z); 749 [M+H] <sup>+</sup>
25		FAB-MS (m/z); 671 [M+H] <sup>+</sup>

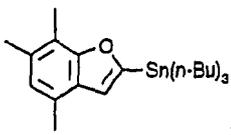
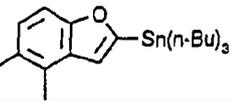
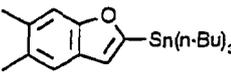
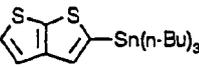
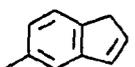
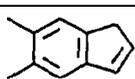
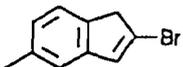
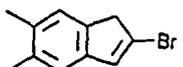
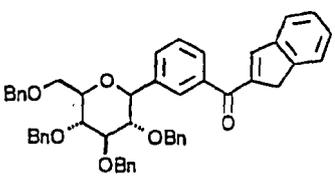
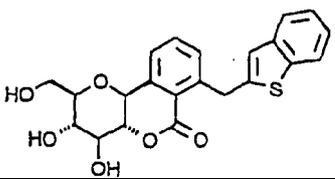
(Tabla 4)

Ref.	ESTRUCTURA	DATOS
26		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,27 (3H, t), 2,76 (2H, dd), 4,04 (2H, s), 6,60 (2H, d), 7,16-7,39 (4H, m)
27		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,16 (3H, s), 4,04 (2H, s), 6,82 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,12-7,34 (4H, s)
28		FAB-MS (m/z); 203 $[\text{M-H}]^-$
29		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,36 (3H, s), 4,18 (2H, s), 7,14-7,18 (2H, m), 7,25-7,40 (4H, m), 7,65 (1H, d), 7,74 (1H, d)
30		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 4,16 (2H, s), 7,13 (1H, d), 7,15-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,87 (1H, m)
31		EI-MS (m/z); 364 $[\text{M+H}]^+$
32		EI-MS (m/z); 334 $[\text{M+H}]^+$
33		FAB-MS (m/z); 423 $[\text{M+H}]^+$
34		EI-MS (m/z); 364 $[\text{M+H}]^+$
35		EI-MS (m/z); 380 $[\text{M+H}]^+$

(Tabla 5)

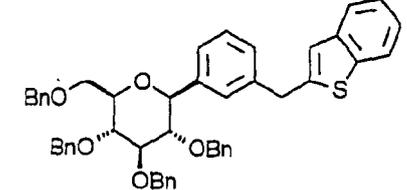
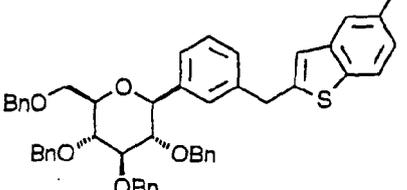
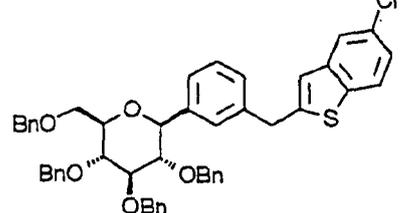
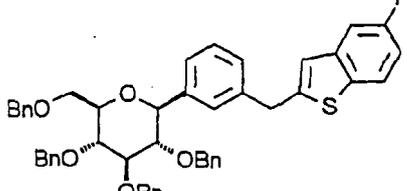
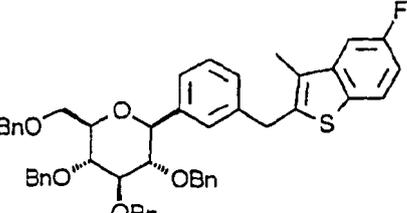
Ref.	ESTRUCTURA	DATOS
36		EI-MS; 230 [M] <sup>+</sup>
37		FAB-MS (m/z); 467 [M] <sup>+</sup>
38		FAB-MS (m/z); 451 [M] <sup>+</sup>
39		FAB-MS (m/z); 451 [M] <sup>+</sup>
40		FAB-MS (m/z); 493 [M] <sup>+</sup>
41		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,22 (3H, t), 2,63 (2H, c), 4,03 (2H, s), 6,55 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,14 (4H, s)
42		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,22 (3H, t), 2,62 (2H, c), 3,44 (2H, s), 5,96-6,01 (1H, m), 6,14 (1H, dd), 6,65 (1H, dd), 7,00-7,28 (4H, m)
43		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 0,90 (9H, m), 1,12-1,39 (12H, m), 1,60 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,44 (3H, s), 6,83 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,26 (1H, m)
44		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 0,88 (9H, m), 1,12-1,38 (14H, m), 1,58 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,47 (3H, s), 6,81 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,14 (1H, s)
45		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 0,91 (9H, m), 1,08-1,62 (18H, m), 2,43 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,36 (1H, d)

(Tabla 6)

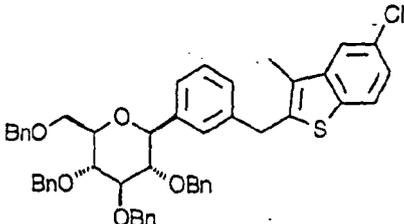
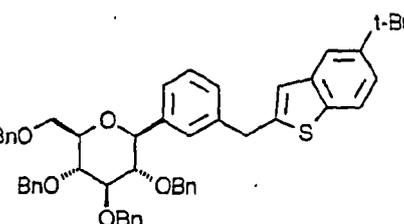
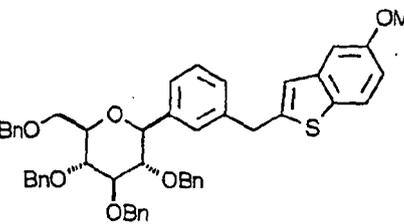
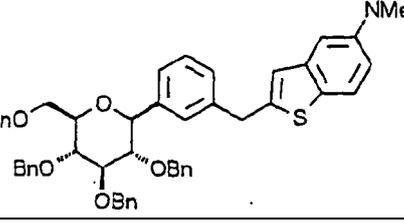
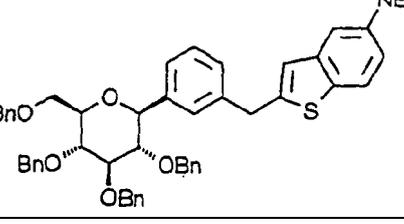
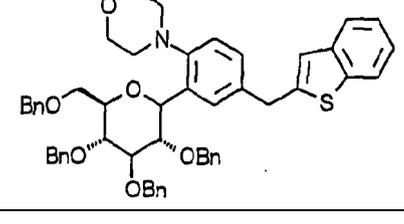
Ref.	ESTRUCTURA	DATOS
46		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 0,90 (9H, m), 1,14 (6H, m), 1,36 (6H, m), 1,61 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,44 (3H, s), 6,80 (1H, s), 6,83 (1H, s)
47		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 0,90 (9H, m), 1,14 (6H, m), 1,35 (6H, m), 1,60 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,42 (3H, s), 6,87 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,23 (1H, d)
48		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 0,89 (9H, m), 1,12 (6H, m), 1,33 (6H, m), 1,57 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,35 (3H, s), 6,78 (1H, d), 7,28 (2H, s)
49		ES-MS (m/z); 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,39 (3H, s), 3,35 (2H, s), 6,52-6,54 (1H, m), 6,82-6,84 (1H, m), 6,99-7,35 (2H, ABc), 7,22 (1H, s)
51		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,37 (3H, s), 3,55 (2H, s), 6,87 (1H, s), 6,96-7,25 (2H, ABc), 7,11 (1H, s)
52		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,29 (6H, s), 3,33 (2H, s), 6,45 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,18 (1H, s), 7,24 (1H, s)
53		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,26 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,53 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,14 (1H, s)
54		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,52-4,06 (6H, m), 4,33 (1H, d), 4,45-4,95 (10H, m), 6,75 (1H, d), 7,67-7,86 (4H, m), 6,90-7,98 (27H, m), 8,23 (1H, s)
55		FAB-MS (m/z); 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

En los ejemplos que siguen en las tablas 7 a 39, se reivindican aquellos compuestos de los ejemplos 116, 117, 118, 127, 128, 134, 137 y 138.

(Tabla 7)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
1		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,51 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,73-3,81 (5H, m), 4,21-4,24 (3H, m), 4,35 (1H, d), 4,50-4,65 (3H, m), 4,82-4,94 (3H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 6,97 (1H, s), 7,13-7,40 (24H, m), 7,66 (1H, d), 7,68 (1H, d) FAB-MS (m/z); 746 $[\text{M-H}]^-$
2		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,41 (3H, s), 3,48-3,59 (2H, m), 3,76-3,82 (5H, m), 4,20 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,62-4,66 (2H, m), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,94 (1H, d), 6,87-6,89 (3H, m), 7,04-7,40 (24H, m), 7,55 (1H, d) FAB-MS (m/z); 759 $[\text{M-H}]^-$
3		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 7,52-7,58 (2H, m), 7,11-7,40 (23H, m), 6,85-6,90 (3H, m), 4,84-4,94 (3H, m), 4,51-4,67 (3H, m), 4,36 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,19 (2H, s), 3,72-3,82 (5H, m), 3,48-3,62 (2H, m) FAB-MS (m/z); 781 $[\text{M}]^+$
4		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,48-3,60 (2H, m), 3,76-3,82 (5H, m), 4,20 (2H, s), 4,24 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,61-4,85 (2H, m), 4,86 (1H, d), 4,88 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,87-6,91 (3H, m), 6,94-7,01 (1H, m), 7,13-7,39 (23H, m), 7,56 (1H, dd) FAB-MS (m/z); 763 $[\text{M-H}]^-$
5		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,29 (3H, s), 3,47-3,59 (2H, m), 3,73-3,82 (5H, m), 4,17 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,63 (2H, d), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,92 (1H, d), 6,87-6,89 (2H, m), 6,97-7,03 (1H, m), 7,11-7,36 (23H, m), 7,55 (1H, dd) ES-MS (m/z); 801 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

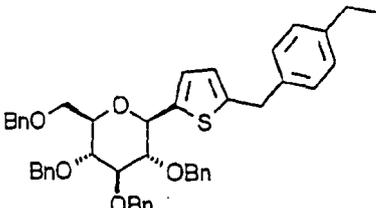
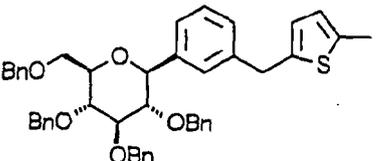
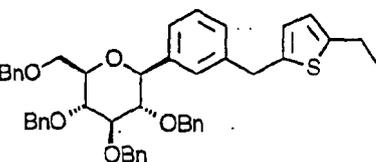
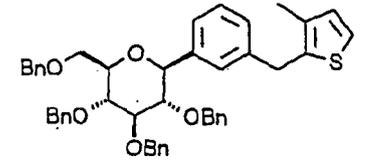
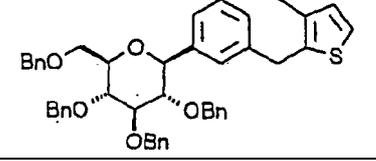
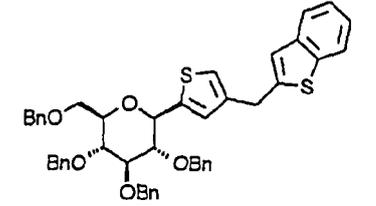
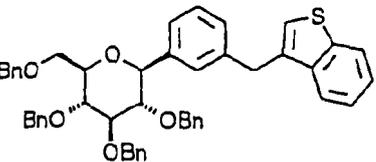
(Tabla 8)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
6		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 2,28 (3H, s), 3,47-3,58 (2H, m), 3,73-3,82 (5H, m), 4,18 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,63 (2H, d), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,92 (1H, d), 6,86-6,89 (2H, m), 7,11-7,36 (23H, m), 7,53-7,56 (2H, m) ES-MS (m/z); 817 [M+Na] <sup>+</sup>
7		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,35 (9H, s), 3,49-3,59 (2H, m), 3,76-3,82 (5H, m), 4,20 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,94 (1H, d), 6,86-6,88 (2H, m), 6,94 (1H, s a), 7,08-7,36 (22H, m), 7,40 (1H, s a), 7,60-7,62 (2H, m) ES-MS (m/z); 825 [M+Na] <sup>+</sup>
8		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 3,49-3,59 (2H, m), 3,77-3,80 (5H, m), 3,81 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,62-4,66 (2H, m), 4,86 (1H, d), 4,88 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,86-6,90 (3H, m), 7,05 (1H, d), 7,10-7,36 (22H, m), 7,40 (1H, s a), 7,53 (1H, d) FAB-MS (m/z); 777 [M+H] <sup>+</sup>
9		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 2,93 (6H, s), 3,49-3,59 (2H, m), 3,73-3,82 (5H, m), 4,18 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,81-6,91 (5H, m), 7,11-7,35 (21H, m), 7,40 (1H, s a), 7,49 (1H, d) ES-MS (m/z); 790 [M+H] <sup>+</sup>
10		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,14 (6H, t), 3,34 (4H, c), 3,49-3,59 (2H, m), 3,73-3,82 (5H, m), 4,17 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,94 (1H, d), 6,76 (1H, dd), 6,82 (3H, m), 7,10-7,35 (21H, m), 7,40 (1H, s a), 7,47 (1H, d) FAB-MS (m/z); 818 [M+H] <sup>+</sup>
11		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 2,92 (4H, s a), 3,60 (1H, m), 3,71-3,76 (8H, m), 3,98 (1H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 4,39-4,59 (5H, m), 4,86-4,94 (4H, m), 6,70-6,72 (2H, m), 6,94 (1H, s), 7,08-7,30 (23H, m), 7,46 (2H, m), 7,56-7,59 (1H, m) ES-MS (m/z); 832 [M+H] <sup>+</sup>

(Tabla 9)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
12		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,40-3,63 (2H, m), 3,70-3,90 (5H, m), 4,15-4,25 (3H, m), 4,42 (1H, d), 4,50-4,66 (3H, m), 4,82-4,96 (3H, m), 6,88-7,35 (26H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m) 1 ES-MS (m/z); 787 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
13		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,61-3,66 (2H, m), 3,71-3,88 (4H, m), 3,95 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,37 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,83-4,94 (4H, m), 6,93-6,96 (3H, m), 7,13-7,31 (21H, m), 7,35 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,67 (1H, d) ES-MS (m/z); 803 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
14		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,33 (3H, d), 3,54-3,87 (6H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,16-4,34 (2H, m), 4,44-4,78 (5H, m), 4,82-5,07 (5H, m), 6,91-6,98 (3H, m), 7,05-7,35 (21H, m), 7,41 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,62 (1H) ES-MS (m/z); 841 $[\text{M}]^+$
15		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,56-3,60 (1H, m), 3,66-3,83 (5H, m), 4,01 (1H, d), 4,09-4,24 (2H, m), 4,43-4,65 (4H, m), 4,75 (1H, s a), 4,82-4,99 (5H, m), 6,63 (1H, d), 6,88 (2H, d), 6,93 (1H, s), 7,06-7,40 (26H, m), 7,56 (1H, d), 7,65 (1H, d) EI-MS (m/z); 894 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
16		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,48-3,60 (2H, m), 3,73-3,81 (5H, m), 4,10 (2H, s), 4,24 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,62-4,66 (2H, m), 4,86 (1H, d), 4,88 (1H, d), 4,94 (1H, d), 6,32 (1H, d), 6,87-6,90 (2H, m), 7,11-7,43 (26H, m) ES-MS (m/z); 753 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
17		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,47-4,07 (12H, m), 4,42-4,70 (5H, m), 4,80-4,95 (3H, m), 7,75-7,38 (26H, m) EI-MS (m/z); 726 $[\text{M}]^+$

(Tabla 10)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
18		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, t), 2,62 (5H,c), 3,49-4,13 (7H, m), 4,10 (2H, s), 4,43-4,95 (8H, m), 6,69-7,34 (26H, m) ES-MS (m/z); 747 [M+Na] <sup>+</sup>
19		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 2,36 (3H, s), 3,51-3,82 (7H, m), 4,06 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,54-4,96 (6H, m), 6,51-7,33 (26H, m) ES-MS (m/z); 728 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
20		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,21 (3H, t), 2,70 (2H, dd), 3,49-3,82 (7H, m), 4,07 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,35-4,95 (7H, m), 6,53 (2H, dd), 6,89-7,36 (24H, m) ES-MS (m/z); 742 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
21		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 2,14 (3H, s), 3,48-3,81 (7H, m), 4,06 (2H, s), 4,20-4,96 (8H, m), 6,77-7,36 (26H, m) ES,MS (m/z); 728 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
22		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 7,67 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,11-7,38 (24H, m), 6,89 (2H, d), 4,84-4,94 (3H, m), 4,63 (2H, d), 4,54 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,19 (2H, s), 3,72-3,82 (5H, m), 3,48-3,62 (2H, m), 2,34 (3H, s) FAB-MS (m/z); 760 [M] <sup>+</sup>
23		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 3,49-3,77 (6H, m), 4,05-4,22 (3H, m), 4,40-5,00 (8H, m), 6,85-7,74 (27H, m) FAB-MS (m/z); 751 [M+H] <sup>+</sup>
24		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 7,83 (1H, d a), 7,65 (1H, dd), 7,15-7,40 (24H, m), 6,93 (1H, s), 6,89 (2H, dd), 4,84-4,94 (3H, m), 4,63 (2H, d), 4,53 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,19 (2H, s), 3,72-3,82 (5H, m), 3,48-3,62 (2H, m)

(Tabla 11)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
25		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,35 (3H, s), 3,59-3,61 (1H, m), 3,72-3,82 (5H, m), 3,93 (1H, d), 4,12-4,22 (2H, m), 4,43 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,73-4,79 (1H, a), 4,87 (1H, d), 4,88 (1H, d), 4,95 (1H, d), 5,03-5,07 (2H, m), 6,85-6,88 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,09-7,31 (22H, m), 7,42 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,66 (1H, d) EI-MS (m/z); 829 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
26		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,37 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,50-3,80 (4H, s), 4,00 (1H, d), 4,10-4,72 (8H, m), 4,84-5,23 (8H, m), 6,73-7,02 (4H, m), 7,07-7,39 (21H, m), 7,51 (1H, d), 7,63 (1H, d) ES-MS (m/z); 889 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
27		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,17-4,01 (13H, m), 4,10 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,36-5,00 (8H, m), 6,46 (1H, s), 6,85-7,40 (24H, m), 7,52 (1H, d), 7,63 (1H, m) FAB-MS (m/z); 808 $[\text{M}+\text{H}]^+$
28		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,45-5,35 (17H, m), 6,70-7,85 (33H, m), ES-MS (m/z); 845 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
29		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,50-3,56 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,75-3,84 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,31 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,56 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,65 (1H, d), 4,88 (1H, d), 4,89 (1H, d), 4,96 (1H, d), 6,36 (1H, s), 6,84-6,87 (2H, m), 7,10-7,40 (25H, m), 7,55 (1H, d) FAB-MS (m/z); 731 $[\text{M}+\text{H}]^+$
30		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,54-3,58 (1H, m), 3,67-3,77 (4H, m), 3,83-3,97 (2H, m), 4,05-4,17 (2H, m), 4,37-4,48 (3H, m), 4,52-4,62 (2H, m), 4,83-4,95 (3H, m), 6,90-6,96 (3H, m), 7,08-7,34 (22H, m), 7,60 (1H, d), 7,67-7,69 (2H, m) EI-MS (m/z); 785 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

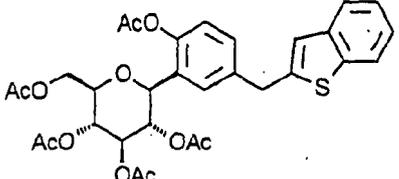
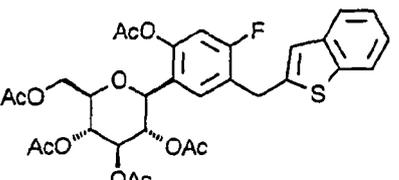
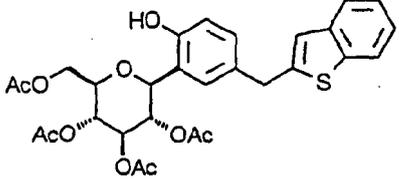
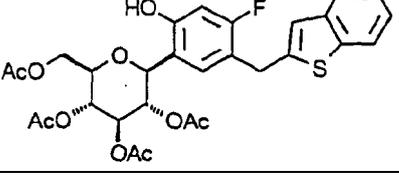
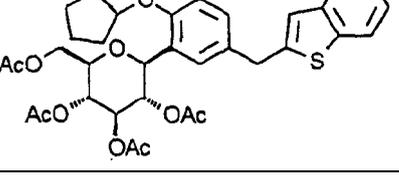
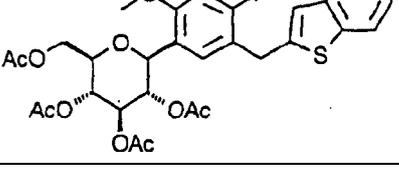
(Tabla 12)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
31		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,44-3,65 (2H, m), 3,70-3,92 (4H, m), 4,13-4,27 (3H, m), 4,37 (1H, d), 4,50-4,67 (3H, m), 4,80-4,96 (3H, m), 6,75-7,05 (3H, m), 7,08-7,35 (22H), 7,56 (1H, d), 7,67 (1H, d) FAB-MS (m/z); 761 [M-H] <sup>-</sup>
32		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,51-3,59 (1H, m), 3,63-3,78 (4H, m), 3,84-4,00 (2H, m), 4,04-4,16 (1H, m), 4,26-4,40 (2H, m), 4,43-4,61 (4H, m), 4,82-4,95 (3H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,12-7,37 (20H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 7,80-7,88 (1H, m) FAB-MS (m/z); 795 [M-H] <sup>-</sup>
33		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,58-3,62 (1H, m), 3,71-3,82 (9H, m), 3,92 (1H, d), 4,15-4,19 (2H, m), 4,40 (1H, d), 4,52 (1H, d), 4,61-4,65 (2H, m), 4,84-4,88 (2H, m), 4,94 (1H, d), 6,84-6,89 (3H, m), 6,95 (1H, s), 7,11-7,31 (21H, m), 7,42 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,65 (1H, d), EI-MS (m/z); 799 [M+Na] <sup>+</sup>
34		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,53-3,82 (9H, m), 3,97-4,20 (1H, m), 4,17-4,32 (2H, m), 4,41-4,66 (4H, m), 4,73 (1H, s a), 4,81-4,95 (3H, m), 6,83-6,94 (4H, m), 7,09-7,32 (20H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,58-7,64 (1H, m) ES-MS (m/z); 811 [M] <sup>+</sup>
35		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,38 (3H, s), 3,56-3,62 (2H, m), 3,64-3,81 (7H, m), 3,92 (1H, d), 3,95-4,08 (2H, m), 4,14 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,62 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,84-4,88 (2H, m), 4,93 (1H, d), 6,84-6,88 (3H, m), 6,96 (1H, s), 7,09-7,31 (21H, m), 7,39 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,66 (1H, d), EI-MS (m/z); 843 [M+Na] <sup>+</sup>
36		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,40-3,65 (3H, m), 3,70-3,98 (7H, m), 4,05-4,47 (6H, m), 4,50-4,70 (3H, m), 4,80-4,95 (3H, m), 6,80-6,96 (3H, m), 7,06-7,40 (21H, m), 7,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), FAB-MS (m/z); 806 [M-H] <sup>-</sup>

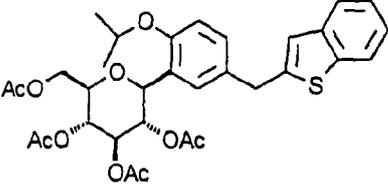
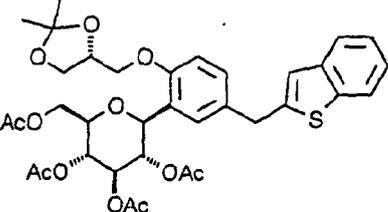
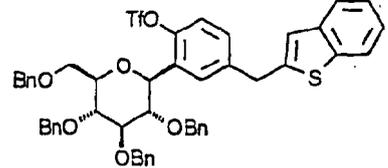
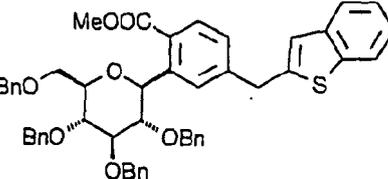
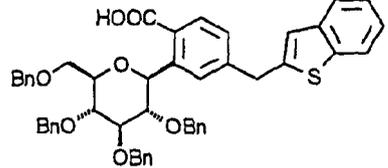
(Tabla 13)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
37		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,40 (9H, s), 3,32-3,38 (2H, m), 3,58-3,61 (1H, m), 3,71-3,83 (6H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,13 (1H, d), 4,18 (1H, d), 4,45-4,52 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 4,84-4,89 (2H, m), 4,97 (1H, d), 5,36-5,44 (1H, d), 6,77 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,98 (1H, s), 7,06-7,32 (21H, m), 7,35 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,67 (1H, d), EI-MS (m/z); 928 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
38		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,61 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,73-3,84 (5H, m), 4,00 (1H, d), 4,15-4,19 (2H, m), 4,41 (1H, d), 4,48-4,55 (3H, m), 4,59-4,66 (2H, m), 4,84-4,96 (4H, m), 6,74 (1H, d), 6,86-6,90 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,08-7,32 (21H, m), 7,41 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,66 (1H, d), FAB-MS (m/z); 836 $[\text{M}+\text{H}]^+$
39		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,28 (3H, t), 3,56-3,62 (1H, m), 3,67-3,84 (5H, m), 4,08 (1H, d), 4,19-4,27 (4H, m), 4,45-4,52 (4H, m), 4,56-4,65 (2H, m), 4,74 (1H, s), 4,83-4,93 (3H, m), 6,80 (1H, s), 6,88-6,95 (3H, m), 7,08-7,32 (20H, m), 7,40 (1H, s), 7,53-7,67 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), ES-MS (m/z); 905 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
40		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,25 (3H, t), 3,58-3,87 (8H, m), 4,10 (2H, s), 4,12-4,19 (3H, m), 4,34-4,37 (2H, m), 4,49 (1H, d), 4,55 (1H, d), 4,62 (1H, d), 4,84-4,96 (3H, m), 6,45 (1H, d), 6,90-6,96 (3H, m), 7,08-7,31 (22H, m), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d), ES-MS (m/z); 848 $[\text{M}+\text{H}]^+$
41		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,40 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,57-3,61 (1H, m), 3,71-3,79 (6H, m), 3,94-4,04 (3H, m), 4,14 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,51 (1H, d), 4,58-4,63 (2H, m), 4,86 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,83-6,87 (3H, m), 6,96 (1H, s), 7,08-7,31 (21H, m), 7,37 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,66 (1H, d), FAB-MS (m/z); 820 $[\text{M}+\text{H}]^+$
42		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,70 (3H, s), 3,37-3,50 (2H, m), 3,59-3,63 (1H, m), 3,68-3,83 (7H, m), 3,92 (1H, d), 4,08-4,12 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,44 (1H, d), 4,52 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,85 (1H, d), 4,91 (2H, s), 6,76-6,83 (3H, m), 6,99 (1H, s), 7,08-7,33 (21H, m), 7,42 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,67 (1H, d), EI-MS (m/z); 848 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Tabla 14)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
43		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,73 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (6H, s), 2,36 (3H, s), 3,80 (1H, ddd), 4,09 (1H, dd); 4,21 (2H, s), 4,30 (1H, dd), 4,57-4,63 (1H, m), 5,17-5,22 (1H, m), 5,28-5,32 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,04 (1H, d), 7,24-7,32 (3H, m), 7,36 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,73 (1H, d) FAB-MS (m/z); 612 [M+H] <sup>+</sup>
44		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,74 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 4,07 (1H, dd), 4,22 (2H, s a), 4,28 (1H, dd), 4,55 (1H, d), 5,13-5,33 (3H, m), 6,88 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,22-7,37 (3H, m), 7,64-7,78 (2H, m) EI-MS (m/z); 653 [M+Na] <sup>+</sup>
45		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,60 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,83-3,88 (1H, m), 4,10 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 4,33 (1H, dd), 4,52-4,56 (1H, m), 5,27-5,31 (3H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 6,94 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,16-7,31 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, dd) FAB-MS (m/z); 570 [M+H] <sup>+</sup>
46		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,59 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,80-3,87 (1H, m), 4,07 (1H, t), 4,31 (1H, dd), 4,47-4,53 (1H, m), 5,21-5,30 (3H, m), 6,66 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,96 (1H, s), 7,22-7,32 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, d) EI-MS (m/z); 611 [M+Na] <sup>+</sup>
47		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,60-1,69 (2H, m), 1,71 (3H, s), 1,78-1,92 (6H, m), 2,00 (3H, s), 2,036 (3H, s), 2,040 (3H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 4,10-4,18 (3H, m), 4,26 (1H, dd), 4,75-4,85 (2H, m), 5,20 (1H, t), 5,30-5,40 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,15 (1H, dd), 7,20-7,30 (3H, m), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d) FAB-MS (m/z); 638 [M+H] <sup>+</sup>
48		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,73 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,04 (3H, s), 3,77-3,85 (4H, m), 4,09-4,19 (3H, m), 4,24 (1H, dd), 4,77-4,86 (1H, m), 5,16-5,24 (1H, m), 5,28-5,38 (2H, m), 6,61 (1H, d), 6,96 (1H, s), 7,20-7,32 (3H, m), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, d) EI-MS (m/z); 625 [M+Na] <sup>+</sup>

(Tabla 15)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
49		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,35 (3H, d), 1,36 (3H, d), 1,72 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,04 (3H, s), 3,81-3,85 (1H, m), 4,11-4,14 (3H, m), 4,24 (1H, dd), 4,50-4,56 (1H, m), 4,92 (1H, s a), 5,21 (1H, t), 5,32-5,38 (2H, m), 6,81 (1H, d), 6,96 (1H, s), 7,15 (1H, dd), 7,21-7,30 (3H, m), 7,66 (1H, d), 7,72 (1H, dd), EI-MS (m/z); 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,42 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,71 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,04 (6H, s), 3,81-3,86 (1H, m), 3,97-4,06 (3H, m), 4,10-4,22 (4H, m), 4,27 (1H, dd), 4,48-4,54 (1H, m), 4,80-4,90 (1H, a), 5,21 (1H, t), 5,31 (1H, t), 5,35-5,45 (1H, a), 6,82 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,17-7,31 (4H, m), 7,66 (1H, d), 7,72 (1H, dd), FAB-MS (m/z); 685 $[\text{M}+\text{H}]^+$
51		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ); 3,62-3,84 (6H, m), 4,02 (1H, d), 4,19 (2H, s), 4,44-4,62 (5H, m), 4,83-4,88 (3H, m), 6,83 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,06-7,33 (22H, m), 7,44 (1H, d), 7,60 (1H, m), 7,68 (1H, m) ES-MS (m/z); 917 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
52		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ); 3,55 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,76-3,86 (6H, m), 4,22 (2H, s), 4,38 (1H, d), 4,52 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,84-4,93 (3H, m), 5,37 (1H, d), 6,90-6,93 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,12-7,30 (21H, m), 7,59 (2H, m), 7,68 (1H, d), 7,74 (1H, d) ES-MS (m/z); 827 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
53		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ); 3,56-3,81 (7H, m), 4,24 (1H, d), 4,32 (2H, s), 4,45-4,59 (3H, m), 4,73-4,78 (3H, m), 5,37 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,01-7,40 (22H, m), 7,66 (2H, m), 7,77 (2H, d), 12,9 (1H, s) FAB-MS (m/z); 791 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,62 (1H, m), 3,69-3,83 (5H, m), 3,99 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,25-4,68 (7H, m), 4,85 (1H, d), 4,93 (2H, s), 6,72-6,78 (3H, m), 7,00 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,13-7,19 (3H, m), 7,23-7,36 (17H, m), 7,63 (1H, d), 7,70 (1H, d) FAB-MS (m/z); 819 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(Tabla 16)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
55		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,54 (1H, m), 3,72-3,87 (5H, m), 3,91 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,29 (1H, m), 4,40-4,55 (6H, m), 4,63-4,70 (2H, m), 4,88-4,96 (3H, m), 6,72-6,80 (3H, m), 7,00 (1H, s), 7,04-7,10 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,21-7,36 (19H, m), 7,62 (1H, d), 7,70 (1H, d) FAB-MS (m/z); 819 $[\text{M-H}]^+$
56		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,81 (3H, s), 2,85 (3H, s), 3,54-3,83 (6H, m), 3,91 (1H, d), 4,12-4,23 (2H, m), 4,41-4,66 (7H, m), 4,84-4,97 (3H, m), 6,80-6,85 (2H, m), 6,91 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,08-7,33 (21H, m), 7,42 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,64 (1H, d) FAB-MS (m/z); 849 $[\text{M+H}]^+$
57		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,48 (9H, s), 3,53 (1H, m), 3,70-3,85 (5H, m), 4,15 (2H, s), 4,35 (2H, t), 4,55-4,63 (4H, m), 4,85-4,95 (3H, m), 6,90-6,95 (3H, m), 7,10-7,31 (23H, m), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,05 (1H, m) ES-MS (m/z); 884 $[\text{M+Na}]^+$
58		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,52 (1H, d), 3,71-3,90 (5H, m), 4,06 (1H, m), 4,10 (2H, s), 4,32-4,61 (5H, m), 4,85-4,97 (3H, m), 6,92-6,96 (3H, m), 7,07-7,32 (23H, m), 7,60 (1H, d), 7,68 (1H, d) ES-MS (m/z); 762 $[\text{M+H}]^+$
59		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 2,62 (3H, s), 3,52 (1H, d), 3,74-3,93 (5H, m), 4,11 (2H, s), 4,33 (2H, m), 4,45-4,64 (4H, m), 4,85-4,96 (4H, m), 6,90 (2H, m), 6,96 (1H, s), 7,09-7,33 (23H, m), 7,59 (1H, d), 7,68 (1H, d) FAB-MS (m/z); 776 $[\text{M+H}]^+$
60		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,08-3,14 (2H, m), 3,51-3,66 (3H, m), 3,70-3,88 (5H, m), 3,98-4,07 (1H, m), 4,10 (2H, s), 4,32 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,45-4,60 (4H, m), 4,84-5,01 (4H, m), 6,65 (1H, d), 6,89-6,91 (2H, m), 6,97 (2H, m), 7,06-7,33 (21H, m), 7,59 (1H, d), 7,68 (1H, d) ES-MS (m/z); 806 $[\text{M+H}]^+$

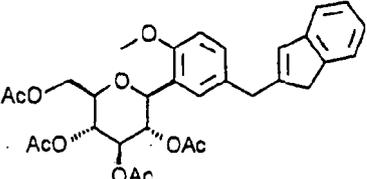
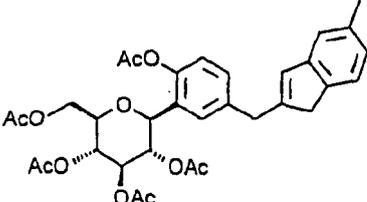
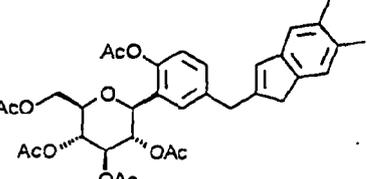
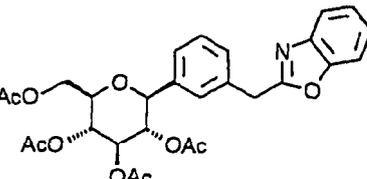
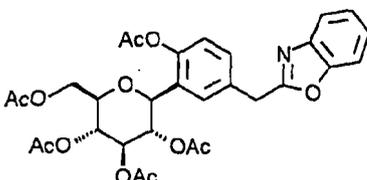
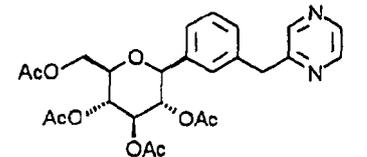
(Tabla 17)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
61		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 3,56 (1H, m), 3,67-3,80 (6H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,03 (1H, d), 4,11 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,39-4,53 (5H, m), 4,81-4,95 (3H, m), 6,79-6,85 (3H, m), 6,99 (1H, s), 7,04-7,09 (2H, m), 7,11-7,17 (3H, m), 7,19-7,33 (17H, m), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d) FAB-MS (m/z); 808 [M+H] <sup>+</sup>
62		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 3,38-4,15 (12H, m), 4,19-4,31 (2H, m), 4,36-4,66 (4H, m), 4,80-4,94 (3H, m), 6,80-6,98 (3H, m), 7,03-7,10 (1H, m), 7,12-7,35 (21H, m), 7,52-7,60 (1H, m), 7,61-7,69 (1H, m) EI-MS (m/z); 863 [M+Na] <sup>+</sup>
63		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 2,97 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,59 (1H, s a), 3,71-3,82 (6H, m), 3,89-3,97 (1H, m), 4,18 (2H, d), 4,43 (1H, d), 4,47-4,65 (3H, m), 4,84-4,97 (3H, m), 6,79-6,87 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,08-7,17 (2H, m), 7,18-7,34 (20H, m), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, d), 7,67 (1H, d) FAB-MS (m/z); 807 [M+H] <sup>+</sup>
64		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 2,69 (6H, s), 3,64-3,82 (5H, m), 3,93 (1H, d), 4,16 (2H, d), 4,37 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,58-4,64 (2H, m), 4,85-4,94 (4H, m), 6,76 (2H, m), 6,94 (1H, s), 7,10-7,28 (22H, m), 7,43 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,60 (1H, d) ES-MS (m/z); 790 [M+H] <sup>+</sup>
65		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 3,42-3,48 (1H, m), 3,55-3,58 (1H, m), 3,72-3,78 (4H, m), 3,83 (1H, d), 4,14-4,30 (3H, m), 4,39 (1H, d), 4,51-4,67 (4H, m), 4,83-4,94 (2H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 6,98 (1H, s a), 7,06-7,37 (24H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 7,66-7,69 (1H, m) EI-MS (m/z); 787 [M+Na] <sup>+</sup>
66		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 3,42-3,48 (1H, m), 3,50-3,64 (1H, m), 3,72-3,78 (4H, m), 3,88 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,22-4,34 (2H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,50-4,65 (4H, m), 4,85 (1H, d), 4,89 (1H, d), 6,90 (2H, d), 6,94 (1H, s), 7,10-7,42 (23H, m), 7,56 (1H, d), 7,65 (1H, d)

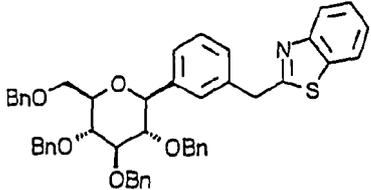
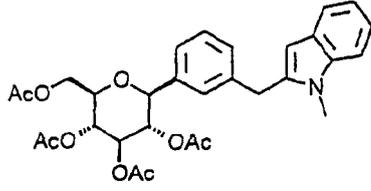
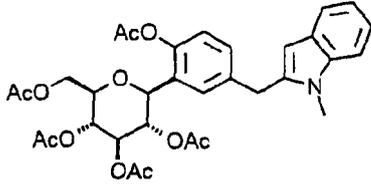
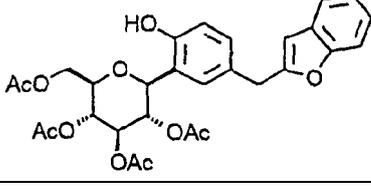
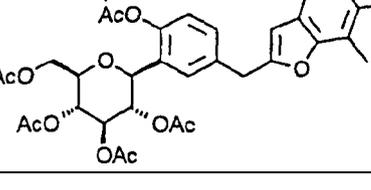
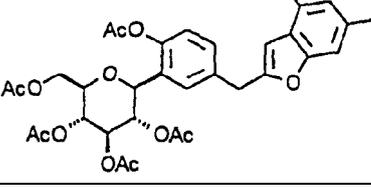
(Tabla 18)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
67		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,60-3,68 (1H, m), 3,73-3,85 (3H, m), 3,92-4,23 (3H, m), 4,42-4,78 (8H, m), 4,83-4,95 (2H, m), 6,85-6,98 (3H, m), 7,05-7,39 (23H, m), 7,54-7,61 (1H, m), 7,62-7,69 (1H, m)
68		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,40-3,63 (4H, m), 3,68-3,90 (4H, m), 4,10-4,40 (4H, m), 4,45-4,75 (5H, m), 4,80-4,95 (3H, m), 5,22 (2H, s), 6,84-6,95 (3H, m), 7,05-7,40 (23H, m), 7,54 (1H, d), 7,65 (1H, d)
69		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,47-3,78 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,13-4,29 (4H, m), 4,33 (1H, d), 4,49-4,75 (4H, m), 4,84-4,94 (3H, m), 6,86-6,95 (3H, m), 7,06-7,37 (23H, m), 7,58 (1H, d), 7,66 (1H, d) FAB-MS (m/z); 775 [M-H] <sup>-</sup>
70		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,48-3,62 (2H, d), 3,72-3,82 (5H, d), 4,19 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,63 (2H, d), 4,84-4,94 (3H, m), 6,89 (2H, dd), 6,93 (1H, s), 7,15-7,40 (24H, m), 7,65 (1H, dd), 7,83 (1H, d a)
71		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,50 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,74-3,81 (5H, m), 4,16 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,52-4,65 (3H, m), 4,85-4,94 (3H, m), 6,87-6,89 (2H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,15-7,36 (22H, m), 7,45 (1H, dt), 8,50 (1H, m) FAB-MS (m/z); 692 [M+H] <sup>+</sup>
72		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,36-3,62 (5H, m), 4,21 (1H, d), 4,30 (2H, s), 4,52 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,62 (1H, d), 4,83-4,97 (3H, m), 6,84-6,90 (2H, m), 7,12-7,78 (26H, m) FAB-MS (m/z); 765 [M+H] <sup>+</sup>
73		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,50-3,60 (2H, m), 3,72-3,81 (5H, m), 4,22 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,62-4,66 (2H, m), 4,72-4,94 (5H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,11-7,13 (3H, m), 7,19-7,40 (18H, m), 7,53 (1H, s), 7,65-7,68 (2H, m), 7,77-7,80 (2H, m) EI-MS (m/z); 782 [M+Na] <sup>+</sup>

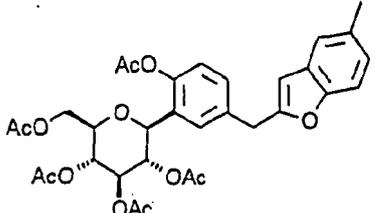
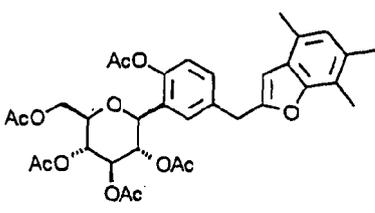
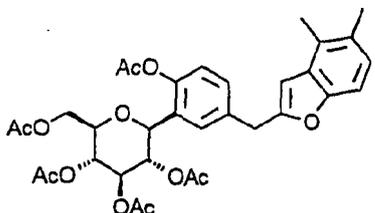
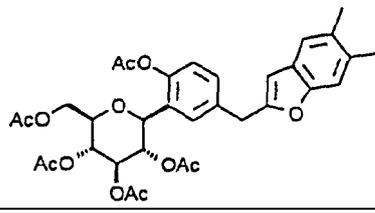
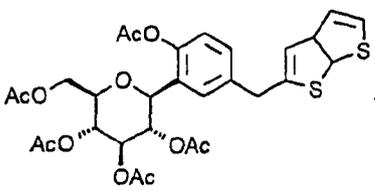
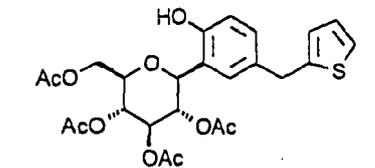
(Tabla 19)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
74		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 1,73 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 3,25 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,84 (1H, m), 4,14 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 4,92 (1H, m); 5,23 (1H, m), 5,33 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,79 (1H, d), 7,08-7,35 (6H, m) ES-MS (m/z); 567 [M+H] <sup>+</sup>
75		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 2,29 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,43 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,48 (1H, d), 6,25 (1H, s), 6,83 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,20 (2H, s) ES-MS (m/z); 608 [M] <sup>+</sup>
76		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 3,26 (2H, s), 3,40 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,67 (1H, dd), 3,76 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,86 (1H, m), 4,70 (1H, d), 6,48 (1H, s), 6,91 (1H, d), 7,01 (1H, m), 7,03-7,22 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,32 (1H, d) ES-MS (m/z); 622 [M] <sup>+</sup>
77		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 1,71 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,82 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,25 (2H, s), 4,27 (1H, dd), 4,39 (1H, d), 5,10 (1H, t), 5,22 (1H, t), 5,31 (1H, t), 7,28-7,38 (6H, m), 7,45 (1H, m), 7,67 (1H, m) ES-MS (m/z); 540 [M+H] <sup>+</sup>
78		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 1,76 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,81 (1H, m), 4,30 (1H, dd), 4,60 (1H, d), 4,80 (2H, s), 5,16-5,34 (4H, m), 7,03 (1H, d), 7,40-7,59 (4H, m), 7,70 (1H, dd), 8,32 (1H, d) ES-MS (m/z); 598 [M+H] <sup>+</sup>
79		$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ ; 1,75 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,08 (3H, s), 3,82 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,17 (2H, s), 4,27 (1H, dd), 4,37 (1H, d), 5,11 (1H, t), 5,22 (1H, t), 5,31 (1H, t), 7,21-7,32 (4H, m), 8,43 (2H, m), 8,53 (1H, s) ES-MS (m/z); 501 [M+H] <sup>+</sup>

(Tabla 20)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
80		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 3,49-3,54 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,74-3,82 (5H, m), 4,25 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,44 (2H, s), 4,55 (1H, d), 4,63 (2H, d), 4,86 (1H, d), 4,88 (1H, d), 4,93 (1H, d), 6,88-6,90 (2H, m), 7,10-7,48 (24H, m), 7,71 (1H, d), 7,97 (1H, d), FAB-MS (m/z); 748 [M+H] <sup>+</sup>
81		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,68 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,82 (1H, m), 4,11-4,16 (2H, m), 4,17 (1H, d), 4,28 (1H, dd), 4,35 (1H, d), 5,10 (1H, t), 5,18-5,33 (2H, m), 6,24 (1H, s), 7,07 (1H, m), 7,13-7,20 (3H, m), 7,21-7,31 (3H, m), 7,54 (1H, d) FAB-MS (m/z); 552 [M+H] <sup>+</sup>
82		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,74 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,81 (1H, m), 4,10 (1H, dd), 4,13 (2H, s), 4,30 (1H, dd), 4,59 (1H, d), 5,21 (1H, m), 5,23-5,34 (2H, m), 6,26 (1H, s a), 6,99 (1H, d), 7,05-7,20 (3H, m), 7,26 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,55 (1H, m) FAB-MS (m/z); 610 [M+H] <sup>+</sup>
83		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,64 (3H, s), 1,90 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,96 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,17 (1H, m), 4,32 (1H, dd), 4,56 (1H, m), 5,24-5,34 (3H, m), 6,31 (1H, s), 6,88 (1H, m), 7,00-7,48 (7H, m) FAB-MS (m/z); 553 [M-H] <sup>+</sup>
84		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,74 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,82 (1H, m), 4,09 (3H, m), 4,30 (1H, dd), 4,60 (1H, m), 5,20-5,32 (3H, m), 6,29 (1H, s), 6,96-7,03 (3H, m), 7,18 (1H, d), 7,37 (1H, s) ES-MS (m/z); 642 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
85		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,73 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,07 (1H, m), 4,30 (1H, dd), 4,59 (1H, d), 5,19 (1H, m), 5,30 (2H, m), 6,32 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,35 (1H, s) ES-MS (m/z); 642 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

(Tabla 21)

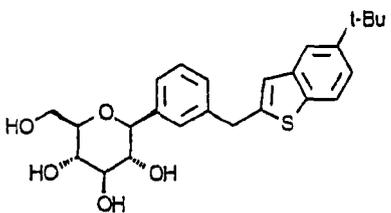
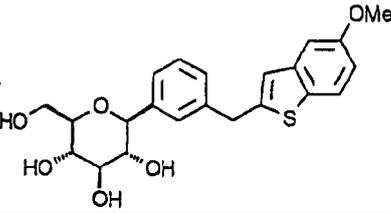
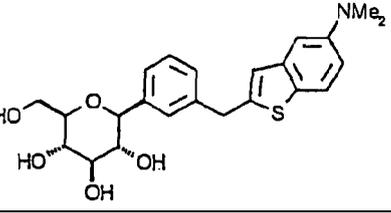
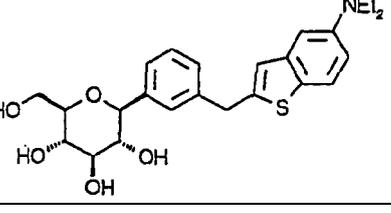
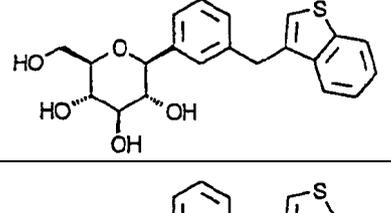
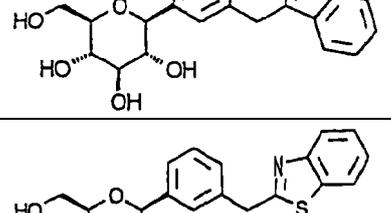
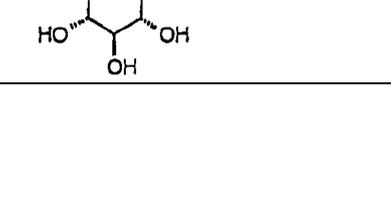
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
86		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,79 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,11 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,60 (1H, m), 5,28 (1H, m), 6,30 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,02 (3H, m), 7,26 (1H, m), 7,35 (1H, s) ES-MS (m/z); 628 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
87		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,74 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,81 (1H, m), 4,08 (2H, s), 4,09 (1H, m), 4,30 (1H, dd), 4,59 (1H, d), 5,20 (1H, m), 5,30 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d) ES-MS (m/z); 656 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
88		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,74 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,04 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,12 (3H, m), 4,30 (1H, dd), 4,59 (1H, m), 4,92 (1H, m), 5,21 (1H, m), 5,30 (2H, m), 6,36 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s) ES-MS (m/z); 642 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
89		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,65 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,86 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,16 (1H, m), 4,31 (1H, dd), 4,52 (1H, m), 5,28 (3H, m), 6,20 (1H, s), 6,85 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,19 (1H, s) ES-MS (m/z); 642 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
90		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,12 (1H, d), 1,73 (2H, s), 1,98-2,12 (10H, m), 2,33-2,35 (3H, dd), 3,79-3,81 (1H, m), 4,06-4,09 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,28-4,33 (1H, dd), 4,58-4,60 (1H, m), 5,28-5,30 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,00-7,02 (1H, d), 7,12-7,13 (1H, d), 7,23-7,31 (3H, m) ES-MS (m/z); 636 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
91		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,67 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,83-3,89 (1H, m), 4,03 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 4,50-4,59 (1H, m), 5,25-5,35 (3H, m), 6,70-7,03 (4H, m), 7,10-7,25 (2H, m) FAB-MS (m/z); 521 [M+H] <sup>+</sup>



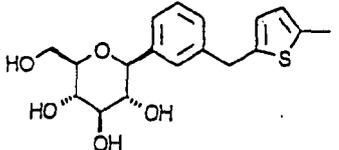
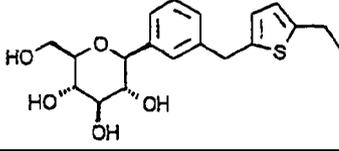
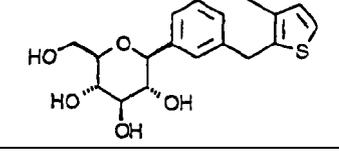
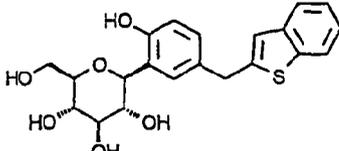
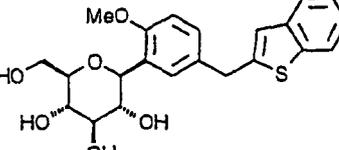
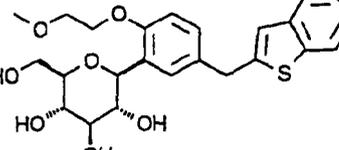
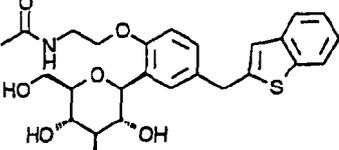
(Tabla 23)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
99		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,15 (3H, t), 2,54 (2H,c), 3,63-3,68 (1H, m), 3,74-3,81 (3H, m), 3,87 (1H, t), 3,93-4,00 (2H, m), 4,11 (2H, s), 4,43 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,62 (1H, d), 4,87 (1H, d), 4,92 (2H, s), 6,75 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,08-7,34 (20H, m), 8,36 (1H, s), 8,48 (1H, s),
100		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,44 (3H,S), 3,35-3,49 (4H, m), 3,59-3,71 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,21 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,22-7,32 (3H, m), 7,39 (1H, s a), 7,46 (1H, s a), 7,58 (1H, d) FAB-MS (m/z); 399 $[\text{M-H}]^-$
101		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,34-3,49 (4H, m), 3,59-3,71 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,23 (2H, s), 6,99-7,05 (2H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,70 (1H, m) FAB-MS (m/z); 403 $[\text{M-H}]^-$
102		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 7,69 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,20-7,36 (4H, m), 7,05 (1H, s), 4,24 (2H, s), 4,13 (1H, d); 3,86 (1H, dd), 3,70 (1H, dd); 3,33-3,50 (4H, m) FAB-MS (m/z); 420 $[\text{M}]^+$
103		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 7,71 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,15-7,35 (6H, m), 4,22 (2H, s), 4,10 (1H, d), 3,88 (1H, dd), 3,68 (1H, m), 3,32-3,49 (4H, m), 2,37 (3H, s) FAB-MS (m/z); 400 $[\text{M}]^+$
104		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,34 (3H, s), 3,32-3,46 (4H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,87 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 4,22 (2H, s), 7,01-7,06 (1H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,27-7,37 (4H, m), 7,70 (1H, dd), FAB-MS (m/z); 417 $[\text{M-H}]^-$
105		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,36 (3H, s), 3,33-3,49 (4H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,10 (1H, d), 4,22 (2H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,24 (1H, dd), 7,27-7,31 (2H, m), 7,34 (1H, s a), 7,65 (1H, d), 7,69 (1H, d) FAB-MS (m/z); 433 $[\text{M-H}]^-$

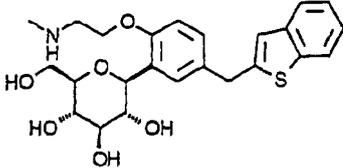
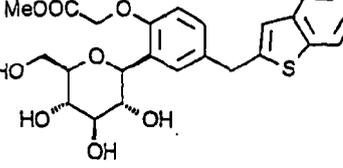
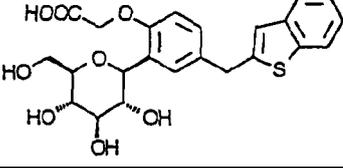
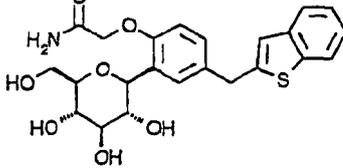
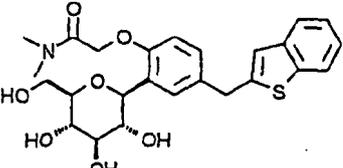
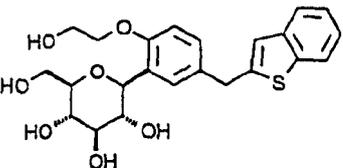
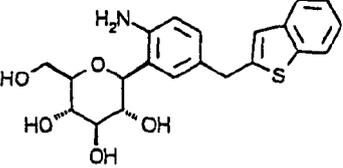
(Tabla 24)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
106		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1,36 (9H, s), 3,35-3,49 (4H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,86-3,71 (1H, s), 4,12 (1H, d), 4,21 (2H, s), 7,02 (1H, m), 7,15-7,31 (3H, m), 7,33 (1H, dd), 7,39 (1H, s a), 7,62 (1H, d), 7,67 (1H, d) FAB-MS (m/z); 442 $[\text{M}]^+$
107		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,35-3,47 (4H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,86-3,89 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,21 (2H, s), 6,86 (1H, d), 6,99 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,23-7,31 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,56 (1H, d) FAB-MS (m/z); 415 $[\text{M-H}]^+$
108		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,94 (6H, s), 3,35-3,49 (4H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,19 (2H, s), 6,92 (1H, dd), 6,95 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,17-7,31 (3H, m), 7,39 (1H, s a), 7,54 (1H, d) FAB-MS (m/z); 430 $[\text{M+H}]^+$
109		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1,13 (6H, t), 3,36 (4H, c), 3,39-3,41 (4H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,18 (2H, s), 6,84 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,22-7,30 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,51 (1H, d) FAB-MS (m/z); 458 $[\text{M+H}]^+$
110		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 7,84 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,14-7,34 (6H, m), 4,24 (2H, s), 4,10 (1H, d); 3,87 (1H, dd), 3,30-3,50 (4H, m) FAB-MS (m/z); 386 $[\text{M}]^+$
111		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,35-3,50 (4H, m), 3,67-3,71 (1H, m), 3,86-3,89 (1H, m), 4,10 (2H, s), 4,13 (1H, d), 6,44 (1H, s), 7,13-7,18 (2H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,41 (1H, s a), 7,45-7,47 (1H, m) FAB-MS (m/z); 369 $[\text{M-H}]^+$
112		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,35-3,50 (4H, m), 3,67-3,72 (1H, m), 3,88 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,49 (2H, s), 7,32-7,43 (4H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,91-7,93 (2H, m), FAB-MS (m/z); 388 $[\text{M+H}]^+$

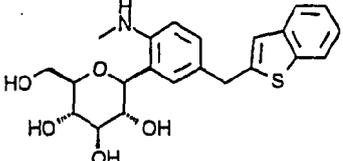
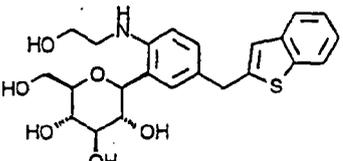
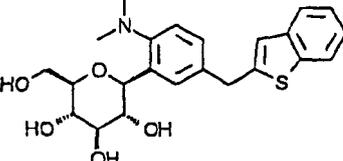
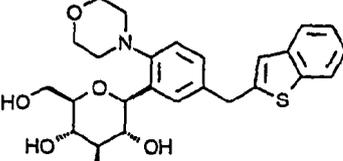
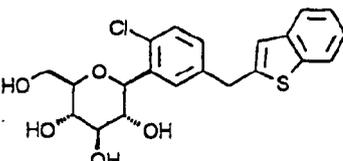
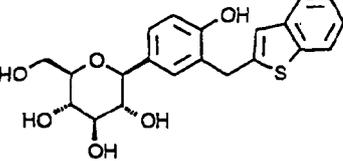
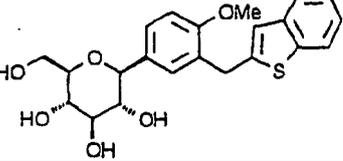
(Tabla 25)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
113		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,42 (3H, s), 3,34-3,94 (6H, m), 4,09 (2H, s), 4,16 (1H, d), 6,57-6,62 (2H, m), 7,20-7,36 (4H, m) ES-MS (m/z); 373 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
114		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1,27 (3H, t), 2,79 (2H, dd), 3,39-3,52 (4H, m), 3,74-3,94 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,17 (1H, d), 6,62 (2H, dd), 7,20-7,37 (4H, m) ES-MS (m/z); 382 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
115		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,21 (3H, s), 3,35-3,52 (4H, m), 3,73-3,94 (2H, m), 4,11 (2H, s), 4,15 (1H, d), 6,84 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,14-7,33 (4H, m) ES-MS (m/z); 368 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
116		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,39-3,43 (2H, m), 3,44-3,58 (2H, m), 3,67-3,73 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,57 (1H, d), 6,78 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,08 (1H, dd), 7,24 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, d) EI-MS (m/z); 402 $[\text{M}]^+$
117		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,36-3,39 (2H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,81-3,86 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,69 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,20-7,28 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, d) FAB-MS (m/z); 416 $[(\text{M}+\text{H})]^+$
118		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,38-3,56 (7H, m), 3,64-3,68 (1H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 3,82 (1H, d), 4,17 (2H, t), 4,19 (2H, s), 4,70 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,19-7,28 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d) FAB-MS (m/z); 483 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
119		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1,96 (3H, s), 3,39-3,41 (2H, m), 3,46-3,52 (3H, m), 3,59-3,70 (2H, m), 3,86 (1H, d), 4,01-4,14 (2H, m), 4,17 (2H, s), 4,72 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,18-7,29 (3H, m), 7,42 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, dd) FAB-MS (m/z); 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

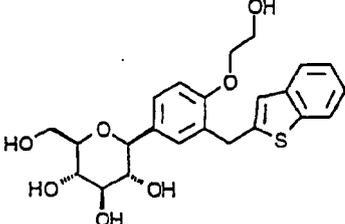
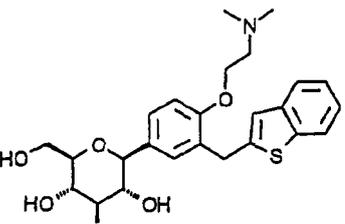
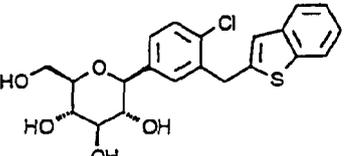
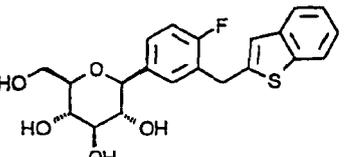
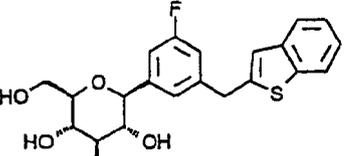
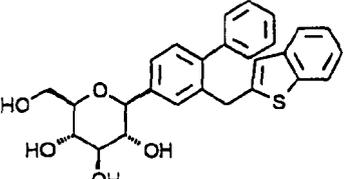
(Tabla 26)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
120		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,43 (3H, s), 2,88-2,99 (2H, m), 3,37-3,39 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,64-3,68 (1H, m), 3,85 (1H, dd), 4,09-4,15 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,67 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,19-7,29 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d), EI-MS (m/z); 460 [M+H] <sup>+</sup>
121		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,59-3,42 (2H, m), 3,47-3,57 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,85 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,72-4,74 (3H, m), 6,87 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,18-7,30 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, m) FAB-MS (m/z); 475 [M+H] <sup>+</sup>
122		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,39-3,43 (2H, m), 3,50-3,54 (2H, m), 3,67 (1H, m), 3,86 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,56-4,70 (2H, m), 4,78 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,03 (1H, s), 7,17-7,30 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,72 (1H, d) FAB-MS (m/z); 459 [M-H] <sup>+</sup>
123		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,39-3,43 (2H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,86 (1H, d), 4,19 (2H, s), 4,48-4,63 (2H, m), 4,69 (1H, d, J=9,3Hz), 6,89 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,13-7,30 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d) FAB-MS (m/z); 458 [M-H] <sup>+</sup>
124		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,97 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,36-3,43 (2H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,84 (1H, d), 4,18 (2H, s), 4,73-4,87 (3H, m), 6,91 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,15-7,29 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, dd) FAB-MS (m/z); 488 [M+H] <sup>+</sup>
125		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,38-3,42 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,67 (1H, m), 3,82-3,94 (3H, m), 4,03-4,12 (2H, m), 4,17 (2H, s), 4,76 (1H, m), 6,94 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,17-7,28 (3H, m), 7,42 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d) FAB-MS (m/z); 447 [M+H] <sup>+</sup>
126		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,38-3,50 (3H, m), 3,62-3,74 (2H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 4,13 (2H, s), 4,33 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,19-7,28 (3H, m), 2,78 (3H, s), 7,64 (1H, d), 7,70 (1H, d) FAB-MS (m/z); 402 [M+H] <sup>+</sup>

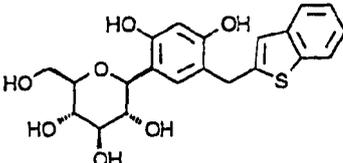
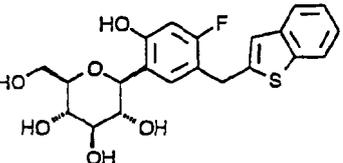
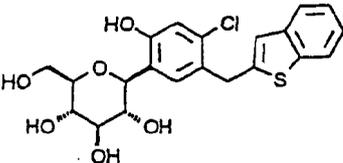
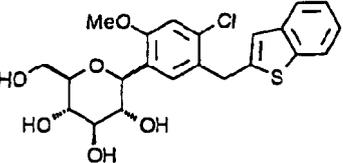
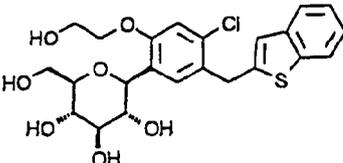
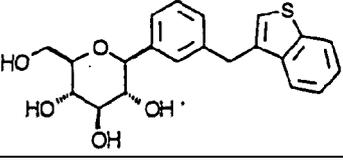
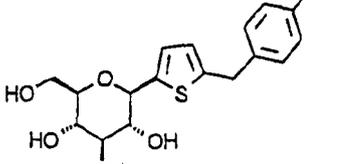
(Tabla 27)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
127		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 2,78 (3H, s), 3,36-3,51 (3H, m), 3,68-3,76 (2H, m), 3,85-3,88 (1H, m), 4,11 (2H, s), 4,26 (1H, d), 6,65 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,12 (1H, dd), 7,17-7,27 (3H, m), 7,62 (1H, d), 7,69 (1H, d) FAB-MS (m/z); 416 [M+H] <sup>+</sup>
128		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 3,15-3,20 (2H, m), 3,36-3,40 (1H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,69-3,83 (6H, m), 3,87 (1H, dd), 4,10 (2H, s), 4,26 (1H, d), 6,67 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,10 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,19-7,25 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,70 (1H, d) FAB-MS (m/z); 446 [M+H] <sup>+</sup>
129		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 2,76 (6H, s), 3,58-3,40 (4H, m), 3,66 (1H, dd), 3,85 (1H, m), 4,21 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,20-7,29 (4H, m), 7,47 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d) FAB-MS (m/z); 430 [M+H] <sup>+</sup>
130		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 2,89-2,94 (2H, m), 3,02-3,07 (2H, m), 3,36-3,37 (1H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,78-3,87 (5H, m), 4,21 (2H, s), 4,85 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,20-7,29 (3H, m), 7,44 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, d) FAB-MS (m/z); 472 [M+H] <sup>+</sup>
131		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 3,34-3,52 (4H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 3,87 (1H, d), 4,22 (2H, s), 4,46-4,56 (1H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,18-7,32 (3H, m), 7,49 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,72 (1H, d) EI-MS (m/z); 405 [M+H] <sup>+</sup>
132		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 3,41-3,44 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,86 (1H, d), 4,24 (2H, s), 4,71-4,74 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,21-7,29 (3H, m), 7,34 (1H, d), 7,55 (1H, S), 7,66 (1H, d), 7,73 (1H, d) FAB-MS (m/z); 419 [M-H] <sup>-</sup>
133		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 3,33-3,46 (4H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,84 (1H, dd), 4,02 (1H, d), 4,18 (2H, dd), 6,80 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,11-7,27 (4H, m), 7,62 (1H, m), 7,69 (1H, m) FAB-MS (m/z); 401 [M-H] <sup>-</sup>
134		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD)}$ ; 3,34-3,45 (4H, m), 3,65-3,69 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,06 (1H, d), 4,20 (2H, d), 6,96 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,18-7,31 (4H, m), 7,61 (1H, d), 7,69 (1H, d) FAB-MS (m/z); 415 [M-H] <sup>-</sup>

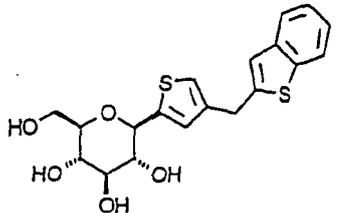
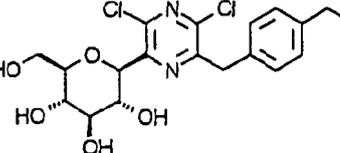
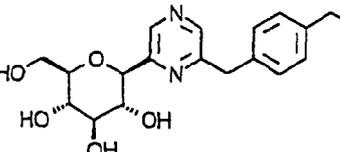
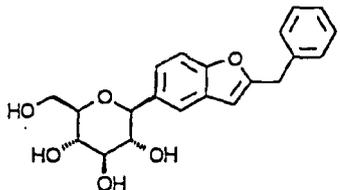
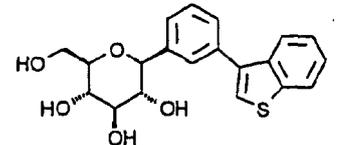
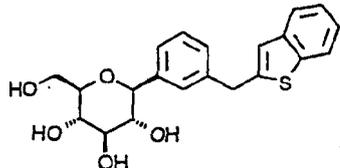
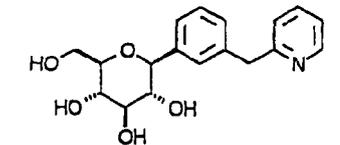
(Tabla 28)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
135		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,33-3,53 (4H, m), 3,60-3,72 (1H, m), 3,80-3,94 (3H, m), 4,02-4,13 (3H, m), 4,27 (2H, dd), 6,96 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,18-7,38 (4H, m), 7,63 (1H, d), 7,70 (1H, d) FAB-MS (m/z); 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$
136		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,21 (6H, s), 2,70 (2H, t), 3,23-3,40 (4H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,94-4,22 (5H, m), 6,87 (2H, d), 7,05-7,27 (4H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,56-7,63 (1H, m) FAB-MS (m/z); 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$
137		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,26-3,52 (4H, m), 3,69 (1H, dd), 3,87 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,36 (2H, dd), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,34 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,73 (1H, d) FAB-MS (m/z); 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$
138		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,38-3,49 (3H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,23 (2H, d), 7,05-7,08 (2H, m), 7,21-7,30 (1H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,43 (1H, d); 7,66 (1H, d); 7,72 (1H, d) FAB-MS (m/z); 404 $[\text{M}^+]$
139		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,33-3,53 (3H, m), 3,70 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,25 (2H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,67 (1H, d), 7,73 (1H, d) ES-MS (m/z); 427 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
140		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,36-3,54 (4H, m), 3,64-3,76 (1H, m), 3,89 (1H, d), 4,12-4,22 (3H, m), 6,78 (1H, s), 7,16-7,52 (10H, m), 7,58 (1H, d), 7,78 (1H, d) FAB-MS (m/z); 461 $[\text{M}-\text{H}]^-$

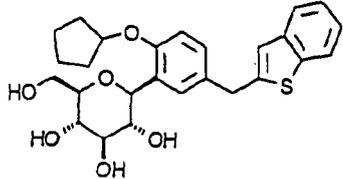
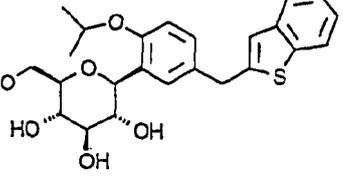
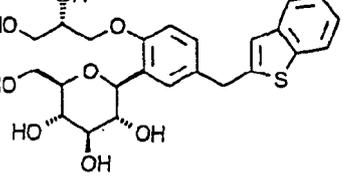
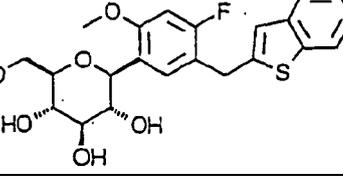
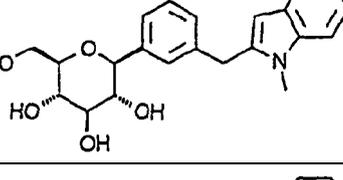
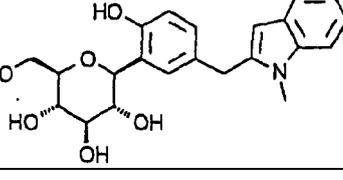
(Tabla 29)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
141		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,24-3,30 (2H, m), 3,36 (1H, t), 3,43 (1H, t), 3,51-3,57 (1H, m), 3,73 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,00 (1H, d), 4,05 (1H, d), 4,51 (1H, d), 6,53 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,08 (1H, ddd), 7,14 (1H, ddd), 7,19 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,58 (1H, dd) ES-MS (m/z); 469 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
142		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,24-3,39 (3H, m), 3,45 (1H, t), 3,58 (1H, dd), 3,74 (1H, dd), 3,97 (1H, d), 4,03 (1H, d), 4,35 (1H, d), 6,28 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,06-7,17 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,59 (1H, dd) FAB-MS (m/z); 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$
143		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,35-3,56 (4H, m), 3,69 (1H, dd), 3,85 (1H, d), 4,09-4,21 (2H, m), 4,55 (1H, d), 6,57 (1H, d), 7,01 (1H, s), 7,18-7,30 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$ ) EI-MS (m/z); 420 $[\text{M}]^+$
144		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,37-3,53 (4H, m), 3,66-3,73 (1H, m), 3,82-3,89 (1H, m), 4,26 (2H, dd), 4,56 (1H, d), 6,88 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,18-7,29 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,72 (1H, d) EI-MS (m/z); 458 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
145		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,35-3,39 (2H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,84-3,86 (1H, m), 4,29 (2H, dd), 4,61-4,68 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,18-7,29 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,72 (1H, d) FAB-MS (m/z); 449 $[\text{M}-\text{H}]^-$
146		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,37-3,51 (4h, m), 3,62-3,69 (1 h, m), 3,81-3,90 (3h, m), 4,10 (2h, dd), 4,30 (2h, dd), 4,72 (1 h, d), 7,00 (1 h, s), 7,07 (1 h, s), 7,19-7,29 (2h, m), 7,5 (1H, s), 7,64 (1 h, d), 7,72 (1H, d) EI-MS (m/z); 503 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
147		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,30-3,50 (4h, m), 3,69 (1H, dd), 3,87 (1 h, dd), 4,10 (1 h, d), 4,24 (2h, s), 7,14-7,34 (6h, m), 7,39 (1 h, s), 7,74 (1 h, m), 7,84 (1 h, m) FAB-MS (m/z); 386 $[\text{M}]^+$
148		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,61-2,97 (5h, m), 3,54-3,79 (6h, m), 4,07 (1 h, d), 4,17-4,95 (4h, m), 7,03-7,24 (7h, m), 7,51 (1H, s) EI-MS (m/z); 370 $[\text{M}]^+$

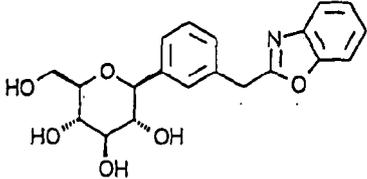
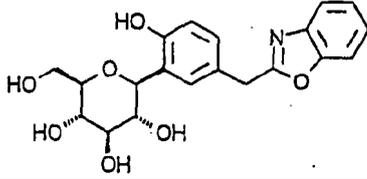
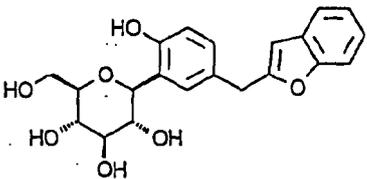
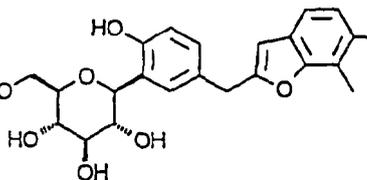
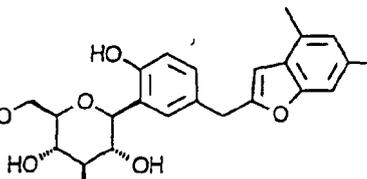
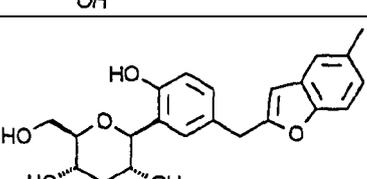
(Tabla 30)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
149		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,61-2,97 (5h, m), 3,54-3,79 (6h, m), 4,07 (1 h, d), 3,33-3,52 (4h, m), 3,65 (1 h, dd), 3,87 (1H, dd), 4,16-4,22 (2h, m), 4,37 (1H, d), 7,00-7,33 (5h, m), 7,60-7,76 (2h, m) FAB-MS (m/z); 392 $[\text{M}]^+$
150		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1,19 (3h, t), 2,59 (2h,c), 3,39-3,50 (2h, m), 3,56 (1 h, t), 3,66 (1 h, dd), 3,88 (1 h, dd), 4,01 (1H, t), 4,28 (2h, s), 4,75 (1 h, d), 7,12 (2h, d), 7,18 (2h, d), FAB-MS (m/z); 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$
151		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1,20 (3h, t), 2,60 (2h,c), 3,45-3,56 (3h, m), 3,64 (1 h, t), 3,70-3,75 (1 h, m), 3,89 (1 h, dd), 4,17 (2h, s), 4,37 (1H, d), 7,13 (2h, d), 7,19 (2h, d), 8,40 (1H, s), 8,56 (1H, s), EI-MS (m/z); 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$
152		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,39-3,51 (4h, m), 3,70 (1 h, dd), 3,88 (1 h, dd), 4,09 (2h, s), 4,19 (1 h, d), 6,43 (1 h, s), 7,20-7,35 (7h, m), 7,54 (1 h, d), EI-MS (m/z); 393 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
153		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,40-3,59 (4H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,90 (1H, dd), 4,24 (1H, d) 7,36-7,42 (2H, m), 7,44-7,57 (4H, m), 7,67 (1H, s a), 7,89-7,96 (2H, m) FAB-MS (m/z); 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$
154		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,34-3,49 (4H, m), 3,67 (1H, m), 3,87 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,24 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,06-7,33 (5H, m), 7,40 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,72 (1H, d) FAB-MS (m/z); 385 $[\text{M}-\text{H}]^+$
155		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,23-3,49 (4H, m), 3,69 (1H, dd), 3,87 (1H, m), 4,10 (1H, d), 4,14 (2H, s), 7,15 (1H, m), 7,18-7,31 (4H, m), 7,36 (1H, s), 7,73 (1H, dt), 8,42 (1H, m), FAB-MS (m/z); 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$

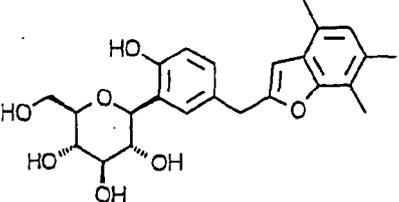
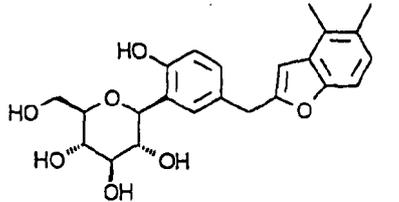
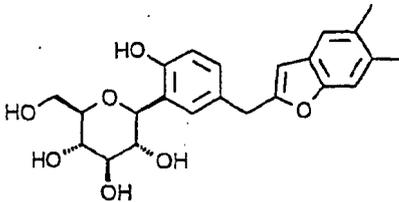
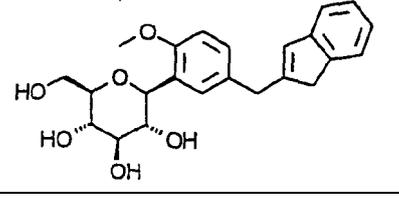
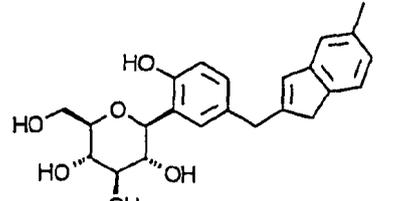
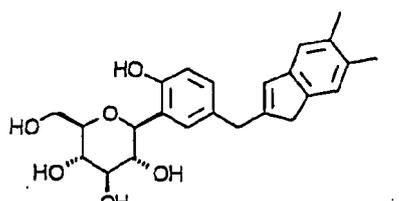
(Tabla 31)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
156		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 1,61-1,65 (2H, m), 1,79-1,90 (6H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 3,44-3,48 (1H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 3,83 (1H, dd), 4,17 (2H, s), 4,60 (1H, d), 4,80-4,85 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,17-7,29 (3H, m), 7,36 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,70-7,72 (1H, m), EI-MS (m/z); 471 [M+H] <sup>+</sup>
157		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 1,33 (6H, t), 3,36-3,39 (2H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,57-3,67 (2H, m), 3,84 (1H, dd), 4,17 (2H, s), 4,54-4,61 (1H, m), 4,67 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,17-7,29 (3H, m), 7,38 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, dd), EI-MS (m/z); 445 [M+H] <sup>+</sup>
158		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,38-3,42 (2H, m), 3,45-3,54 (2H, m), 3,64-3,74 (3H, m), 3,87 (1H, dd), 3,93-3,98 (1H, m), 4,03-4,12 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,72 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,19-7,22 (1H, m), 7,24 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,71 (1H, d), EI-MS (m/z); 477 [M+H] <sup>+</sup>
159		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,33-3,42 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 3,80-3,86 (4H, m), 4,12-4,24 (2H, m), 4,63 (1H, d), 6,79 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,18-7,30 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,72 (1H, dd) EI-MS (m/z); 457 [M+Na] <sup>+</sup>
160		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,32-3,48 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,09 (1H, d, J=9,3Hz), 4,17 (2H, s), 6,22 (1H, s), 6,97 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,24-7,32 (4H, m), 7,43 (1H, d), EI-MS (m/z); 382 [M-H] <sup>+</sup>
161		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,38-3,55 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,69 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,06 (2H, s), 4,54 (1H, d, J=9,2Hz), 6,17 (1H, s), 6,75 (1H, d), 6,92-7,00 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,42 (1H, d) EI-MS (m/z); 400 [M+H] <sup>+</sup>

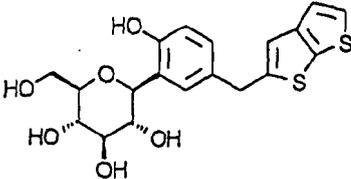
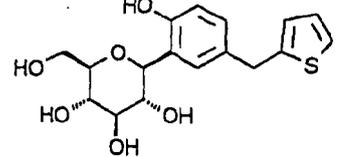
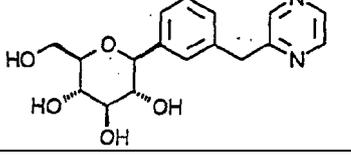
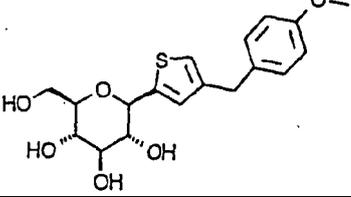
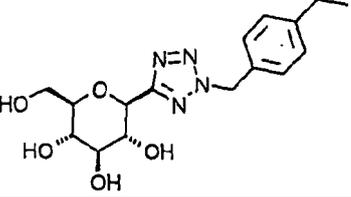
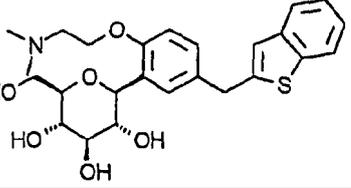
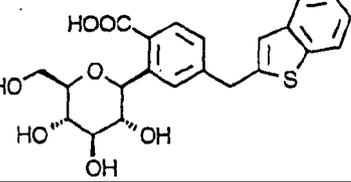
(Tabla 32)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
162		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,44 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,77 (1H, dd), 3,88 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,28 (2H, s), 7,31-7,38 (5H, m), 7,44 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,61 (1H, m) ES-MS (m/z); 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$
163		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,46 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 3,89 (1H, d), 4,20 (2H, s), 4,53 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,33 (3H, m), 7,49 (1H, m), 7,61 (1H, m) ES-MS (m/z); 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$
164		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 3,38-3,44 (2H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,70 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,58 (1H, d), 6,39 (1H, s), 6,78 (1H, d), 7,06-7,18 (3H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, m) FAB-MS (m/z); 385 $[\text{M}-\text{H}]^-$
165		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,35 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,56 (3H, m), 3,81 (1H, m), 3,88 (1H, dd), 4,01 (2H, s), 4,51 (1H, d), 6,26 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,25 (1H, s) ES-MS (m/z); 413 $[\text{M}-\text{H}]^-$
166		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,39 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,60 (4H, m), 3,82 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,00 (1H, s), 4,51 (1H, d), 6,31 (1H, d), 6,80 (1H, s), 6,83 (1H, dd), 7,01 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,24 (1H, s) ES-MS (m/z); 414 $[\text{M}]^+$
167		$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 2,40 (3H, s), 3,37-3,58 (4H, m), 3,82 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,50 (1H, d), 6,29 (1H, s), 6,83 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,23 (1H, m), 7,32 (2H, m) ES-MS (m/z); 399 $[\text{M}-\text{H}]^-$

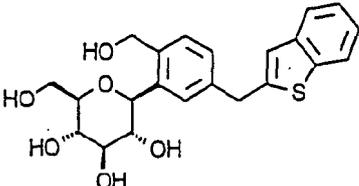
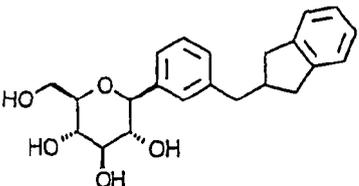
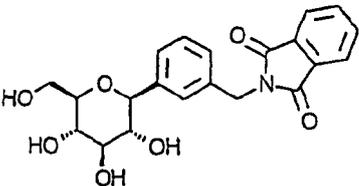
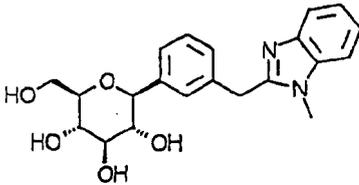
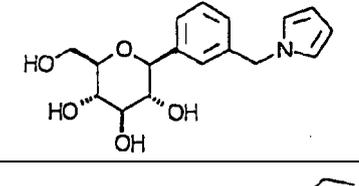
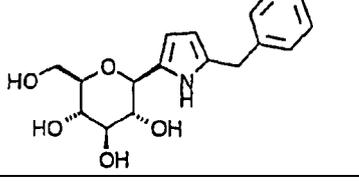
(Tabla 33)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
168		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,31 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,57 (3H, m), 3,81 (2H, m), 4,01 (2H, s), 4,51 (1H, d), 6,28 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,83 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,26 (1H, s) ES-MS (m/z); 427 [M-H] <sup>-</sup>
169		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,31 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,58 (3H, m), 3,83 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,49 (1H, d), 6,35 (1H, s), 6,84 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,11 (2H, m), 7,21 (1H, s) ES-MS (m/z); 413 [M-H] <sup>-</sup>
170		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,29 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,43 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,48 (1H, d), 6,25 (1H, s), 6,83 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,20 (2H, s) ES-MS (m/z); 413 [M-H] <sup>-</sup>
171		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,26 (2H, s), 3,40 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,67 (1H, dd.), 3,76 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,86 (1H, m), 4,70 (1H, d), 6,48 (1H, s), 6,91 (1H, d), 7,01 (1H, m), 7,03-7,22 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,32 (1H, d) ES-MS (m/z); 421 [M+Na] <sup>+</sup>
172		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,31 (3H, s), 3,20 (2H, s), 3,23-3,43 (4H, m), 3,60 (1H, d), 3,68 (2H, s), 3,76 (1H, d), 4,36 (1H, t), 4,47 (1H, d), 4,85 (2H, s a), 4,92 (1H, s a), 6,42 (1H, s), 6,73 (1H, d), 6,84-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,19 (1H, d), 8,74 (1H, s a) ES-MS (m/z); 398 [M] <sup>+</sup>
173		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,23 (6H, s), 3,18 (2H, s), 3,40-3,51 (4H, m), 3,68 (2H, s), 3,70 (1H, d), 3,86 (1H, d), 4,07 (1H, t), 4,50 (1H, d), 4,57 (2H, s), 4,68 (1H, d), 4,91 (1H, d), 6,39 (1H, s), 6,75-6,98 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,19 (1H, d), 8,42 (1H, s) ES-MS (m/z); 412 [M] <sup>+</sup>

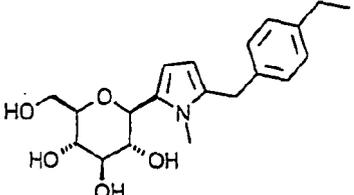
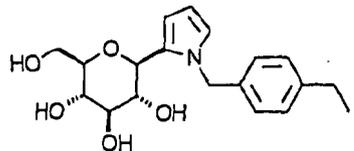
(Tabla 34)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
174		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,25-3,87 (3H, m), 3,67-3,72 (1H, dd), 3,84-3,87 (1H, dd), 4,11 (2H, s), 4,55-4,57 (1H, d), 6,74-6,77 (1H, d), 6,96 (1H, s); 7,04-7,06 (1H, dd), 7,11-7,12 (1H, d), 7,28-7,29 (1H, d), 7,34-7,35 (1H, d) ES-MS (m/z); 431 [M+Na] <sup>+</sup>
175		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,27-3,48 (4H, m), 3,61 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,96 (2H, s), 4,46 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,68-6,71 (1H, m), 6,78 (1H, dd), 6,91 (1H, dd), 7,06 (1H, dd), 7,16 (1H, d) ES-MS (m/z); 351 [M-H] <sup>-</sup>
176		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,36-3,56 (5H, m), 3,77 (1H, dd), 4,16 (1H, d), 4,20 (2H, s), 7,19-7,37 (4H, m), 8,42 (1H, d), 8,49 (2H, d) EI-MS (m/z); 332 [M] <sup>+</sup>
177		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,29-3,44 (4H, m), 3,64 (1H, dd), 3,75 (3H, s), 3,82-3,90 (3H, m), 4,33 (1H, d), 6,81 (2H, d), 6,92 (2H, s), 7,11 (2H, d) FAB-MS (m/z); 365 [M-H] <sup>-</sup>
178		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 1,20 (3H, t), 2,63 (2H, dd), 3,34-3,86 (6H, m), 4,56 (1H, d), 4,84 (2H, s), 7,21 (2H, d), 7,32 (2H, d) FAB-MS (m/z); 351 [M+H] <sup>+</sup>
179		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,27 (6H, s), 2,61-2,75 (2H, m), 3,28 (1H, t), 3,36-3,47 (2H, m), 3,68 (1H, d), 4,01-4,10 (4H, m), 4,18 (2H, s), 4,52 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,15-7,21 (2H, m), 7,23-7,34 (3H, m), 7,73 (1H, d), 7,83 (1H, d) FAB-MS (m/z); 474 [M+H] <sup>+</sup>
180		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,31-3,54 (4H, m), 3,72 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 4,30 (2H, s), 5,19 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,20-7,35 (3H, m), 7,68 (1H, d), 7,71-7,80 (3H, m) FAB-MS (m/z); 429 [M-H] <sup>-</sup>

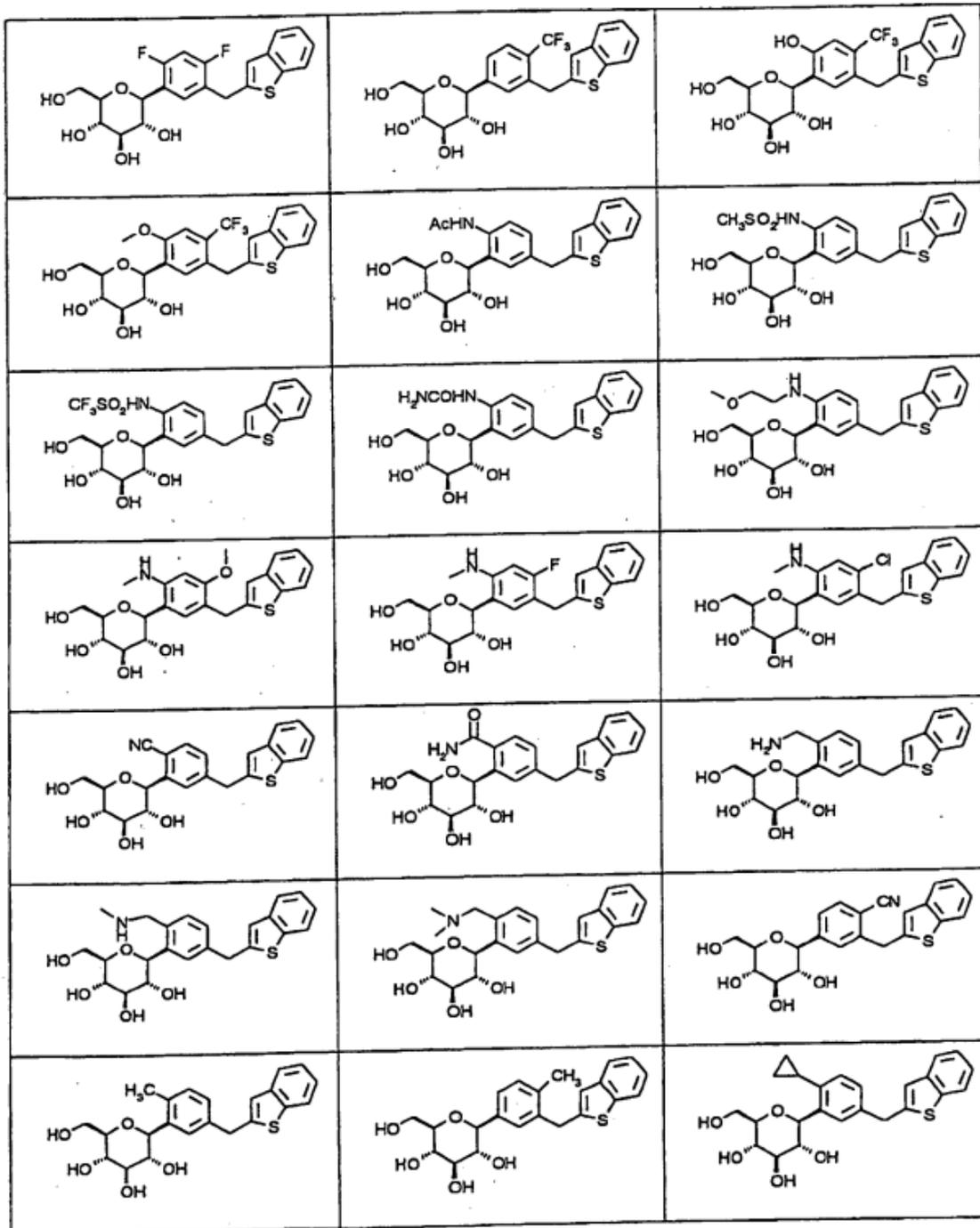
(Tabla 35)

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
181		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,38-3,53 (4H, m), 3,68 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 4,24 (2H, s), 4,55 (1H, d), 4,66 (1H, d), 4,73 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,19-7,30 (3H, m), 7,34 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,63-7,74 (2H, m) FAB-MS (m/z); 415 [M-H] <sup>-</sup>
182		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,61-2,97 (5H, m), 3,54-3,79 (6H, m), 4,07 (1H, d), 4,17-4,95 (4H, m), 7,03-7,24 (7H, m), 7,51 (1H, s) EI-MS (m/z); 370 [M] <sup>+</sup>
183		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,34-3,51 (4H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,87 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,40 (2H, s), 7,26 (1H, d), 7,31-7,40 (3H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 7,81 (1H, d),
184		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,29-3,50 (4H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,86 (1H, dd), 4,09 (1H, d), 4,35 (2H, s), 7,18 (1H, d), 7,21-7,37 (5H, m), 7,43 (1H, dd), 7,60 (1H, dd) FAB-MS (m/z); 385 [M+H] <sup>+</sup>
185		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); <sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 3,32-3,50 (4H, m), 3,69 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 5,07 (1H, d), 6,05 (2H, t), 6,70 (2H, t), 7,05 (1H, d), 7,25-7,35 (3H, m) FAB-MS (m/z); 320 [M+H] <sup>+</sup>
186		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 1,19 (3H, t), 2,58 (2H, c), 3,24-3,46 (4H, m), 3,65 (1H, dd), 3,80-3,86 (3H, m), 4,15 (1H, d), 5,73 (1H, d), 6,02 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,12 (1H, d) FAB-MS (m/z); 348 [M+H] <sup>+</sup>

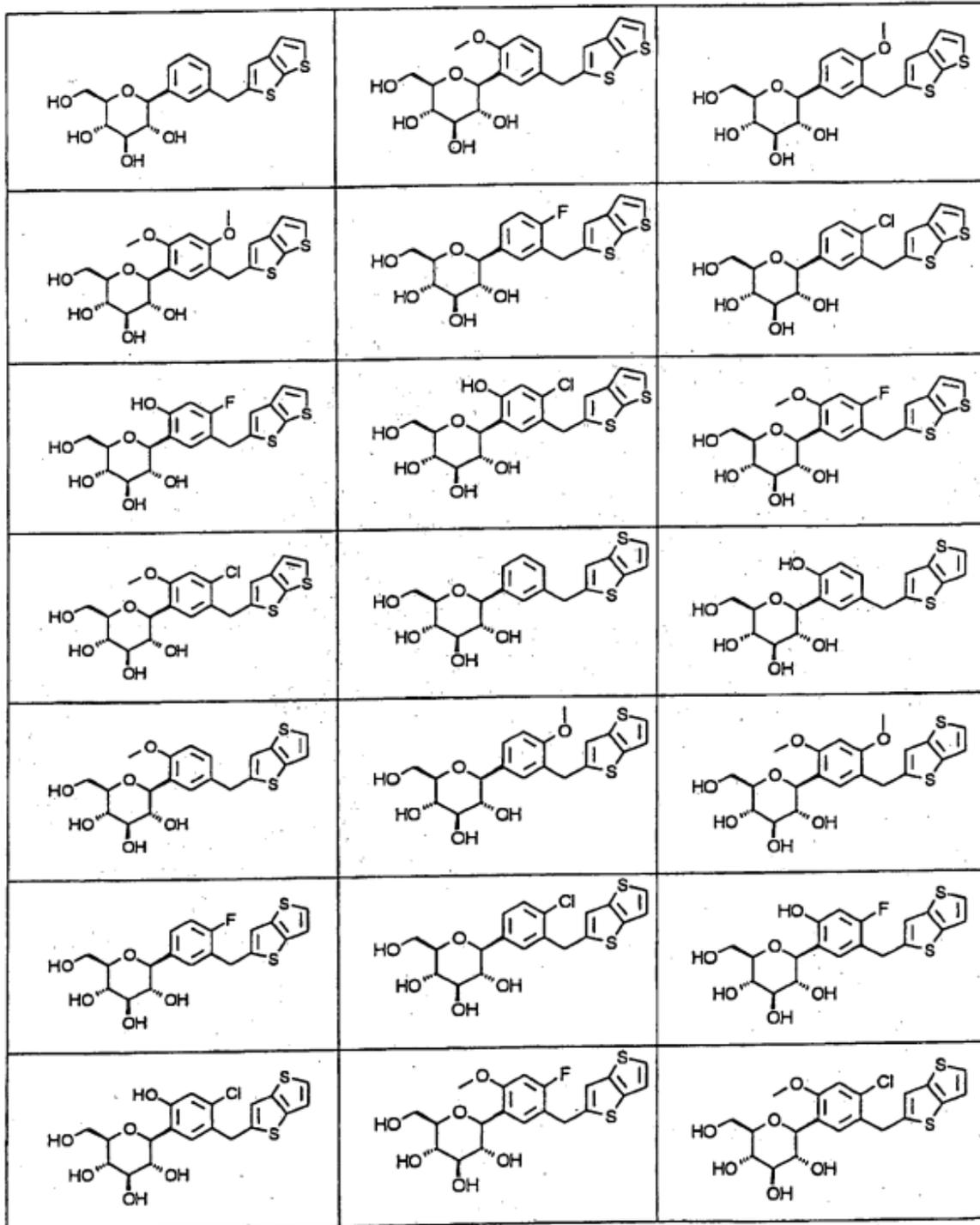
(Tabla 36)

187		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 1,10 (3H, t), 2,49 (2H,c), 3,19-3,63 (7H, m), 3,70-3,83 (4H, m), 4,16 (1H, d), 5,71 (1H, d), 6,01 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,98 (1H, d) FAB-MS (m/z); 360 [M-H] <sup>-</sup>
188		<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD); 1,20 (3H, t), 2,60 (2H,c), 3,20-3,39 (3H, m), 3,56 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 3,73 (1H, dd), 4,17 (1H, d), 5,13 (1H, d), 5,22 (1H, d), 6,06 (1H, dd), 6,23 (1H, dd), 6,70 (1H, dd), 7,06 (2H, d), 7,13 (2H, d) FAB-MS (m/z); 348 [M+H] <sup>+</sup>

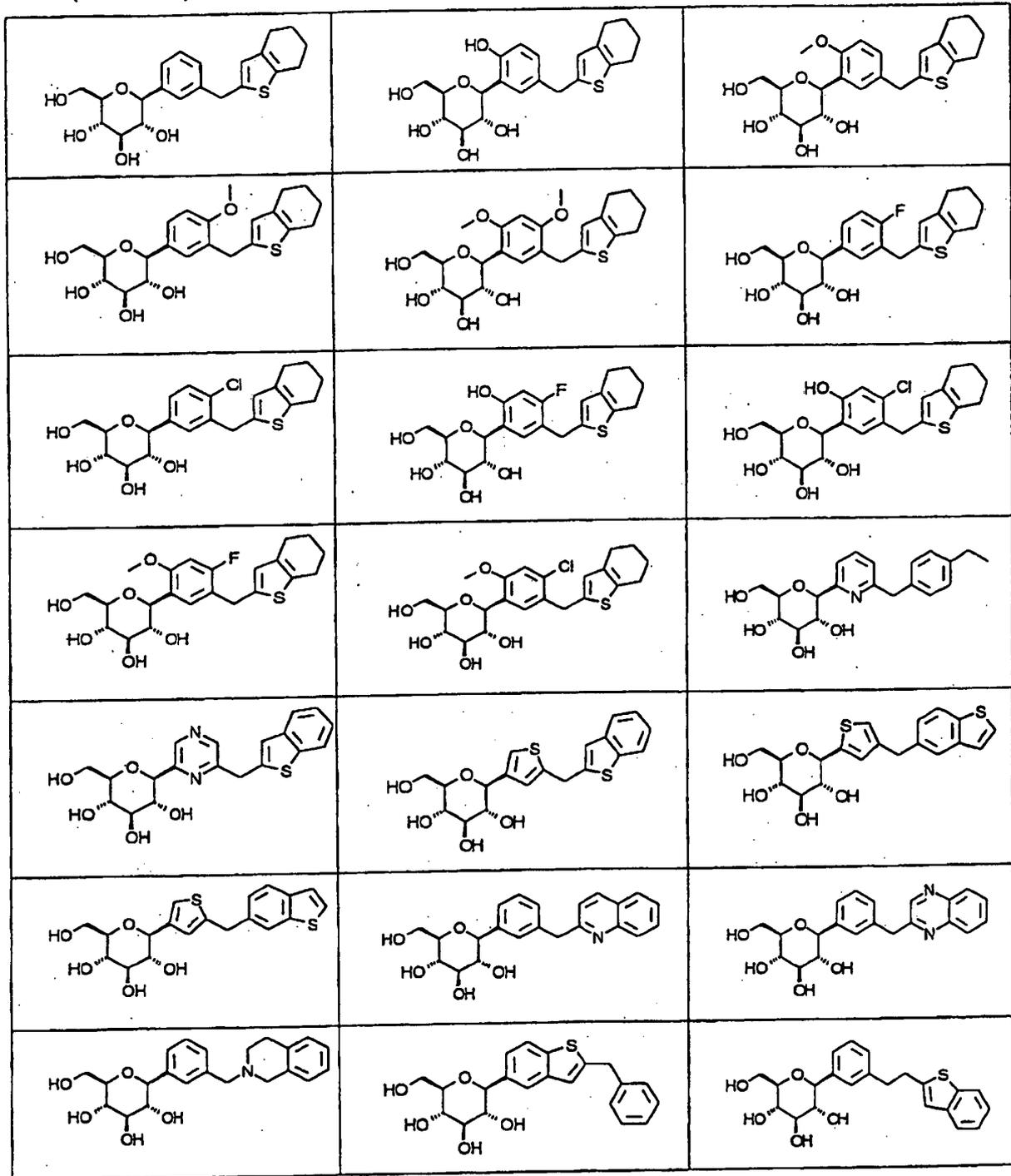
(Tabla 37)



(Tabla 38)



(Tabla 39)



## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de C-glucósido o una sal de los mismos, en la que el derivado de C-glicósido es al menos un compuesto seleccionado del grupo constituido por:
- 5 (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotien-2-ilmetil)-fenil-D-glucitol];  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol;  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-metoxifenil]-D-glucitol;  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2-hidroxietoxi)fenil]-D-glucitol;  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metilamino)fenil]-D-glucitol;
- 10 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-[(2-hidroxietil)amino]fenil]-D-glucitol;  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-metoxifenil]-D-glucitol;  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-clorofenil]-D-glucitol; y  
 (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-fluorofenil]-D-glucitol.
- 15 2. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[3-(1-benzotien-2-ilmetil)-fenil-D-glucitol].
3. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-hidroxifenil]-D-glucitol.
- 20 4. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-metoxifenil]-D-glucitol.
5. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(2-hidroxietoxi)fenil]-D-glucitol.
- 25 6. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-(metilamino)fenil]-D-glucitol.
- 30 7. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-2-[(2-hidroxietil)amino]fenil]-D-glucitol.
8. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-metoxifenil]-D-glucitol.
- 35 9. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-clorofenil]-D-glucitol.
10. Un derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de C-glucósido de la fórmula (I) es (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(1-benzotien-2-ilmetil)-4-fluorofenil]-D-glucitol.
- 40 11. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un derivado de C-glucósido o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 12. Uso del derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un inhibidor del cotransportador de Na<sup>+</sup>-glucosa o un agente antidiabético.
- 50 13. El derivado de C-glucósido o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método para tratar la diabetes.