

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 878**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2014 PCT/KR2014/012688**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15099392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2014 E 14873860 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3098224**

54 Título: **Derivado de piranocromenilfenol y composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome metabólico o la enfermedad inflamatoria**

30 Prioridad:

24.12.2013 KR 20130162909

17.12.2014 KR 20140181951

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

05.07.2019

73 Titular/es:

GLACEUM, INC. (100.0%)

3-906, Inno Plex 304, Sinwon-ro, Yeongtong-gu Suwon-si, Gyeonggi-do 16675, KR

72 Inventor/es:

**YOO, SANG KU;
CHUNG, JIN WOOK;
JO, IN GEUN;
IM, JEONG HO;
KANG, KU SUK y
KIM, JIN YOUNG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 718 878 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

Derivado de piranocromenilfenol y composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome metabólico o la enfermedad inflamatoria

5

Campo técnico

Una o más realizaciones a modo de ejemplo se refieren a un novedoso derivado de piranocromenilfenol que es eficaz para evitar o tratar un síndrome metabólico o una enfermedad inflamatoria, y el uso del mismo para evitar o tratar un síndrome metabólico o una enfermedad inflamatoria.

10

Antecedentes de la técnica

Un cuerpo humano tiene aproximadamente 20 mil millones o más de adipocitos, y si los suministros de energía son extremadamente excesivos para las demandas de los mismos, los triglicéridos se almacenan en los adipocitos del cuerpo humano, que se degradan en ácidos grasos libres y glucosa, que se usarán como fuente de energía al agotamiento de la energía.

15

La obesidad, que tiene aproximadamente del 30 al 40 % de las personas de hoy, se produce cuando se acumula una cantidad excesiva de energía debido al desequilibrio del proceso anterior, y muestra el aumento en el tamaño y la cantidad de adipocitos. El entorno higiénico se ha mejorado debido a la mejora en el nivel de vida resultante del reciente desarrollo económico, el consumo frecuente de productos alimenticios instantáneos y los cambios en los hábitos alimentarios hacia el consumo de más carne inducen la acumulación de cantidades excesivas de energía calórica en el cuerpo. Estos cambios en los hábitos alimentarios de las personas de hoy muestran una tendencia a un rápido aumento en la población obesa, además de una disminución en el consumo de calorías debido a la falta de ejercicio. Esta obesidad está tan estrechamente asociada con un síndrome metabólico que la obesidad puede usarse para el diagnóstico de un síndrome metabólico.

20

25

El síndrome metabólico es una expresión usada para conceptualizar un conjunto de factores de riesgo de diversas enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 como un grupo de enfermedad. Este es un concepto útil que puede explicar de forma exhaustiva toda la resistencia a la insulina y los complejos y diversos trastornos metabólicos y los aspectos clínicos asociados con la misma, y se refiere a un síndrome en el que factores de riesgo tales como la obesidad, la diabetes, el hígado graso y la hipertrigliceridemia aumentan juntos. En consecuencia, cuando una persona tiene un síndrome metabólico, aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2. De acuerdo con la ATPIII del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EE. UU. publicado en 2001, cuando un paciente desarrolla tres o más factores de riesgo tales como una obesidad de abdomen de 102 cm (40 pulgadas) para un hombre y 88 cm (35 pulgadas) para una mujer en términos de perímetro de cintura, un nivel de triglicéridos de 150 mg/dl o más, un nivel de colesterol HDL de 40 mg/dl o menos para un hombre y 50 mg/dl o menos para una mujer, una presión arterial de 130/85 mmHg o más, y una glucosa en ayunas de 110 mg/dl o más, al paciente se le diagnostica un síndrome metabólico.

30

35

40

La resistencia a la insulina se refiere a un fenómeno en el que, aunque la insulina normalmente se secreta *in vivo*, la insulina no induce suficiente suministro de glucosa a las células. Por lo tanto, la glucosa en la sangre no puede entrar en las células, lo que causa hiperglucemia y, por lo tanto, las células no pueden realizar funciones normales debido a la escasez de glucosa, lo que lleva a la manifestación de un síndrome metabólico. Los síntomas diabéticos así desarrollados se clasifican en diabetes mellitus tipo 2 (T2DM, diabetes mellitus no insulino dependiente: NIDDM), que es diferente de la diabetes mellitus tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente). Por este motivo, el método más preferente para tratar la diabetes mellitus tipo 2 es inducir la insulina para realizar funciones normales al mejorar la resistencia a la insulina. No obstante, un agente para mejorar la resistencia a la insulina apenas se ha desarrollado hasta ahora. La mayoría de los agentes para tratar la diabetes mellitus tipo 2 actualmente en uso o desarrollados están dirigidos a aumentar aún más la cantidad de insulina secretada con el fin de compensar la pérdida de la función de la insulina causada por la resistencia a la insulina. Sin embargo, cuando aumenta la cantidad de insulina secretada en nuestro cuerpo, la obesidad y la inflamación son definitivamente causadas, lo que resulta en diversos efectos secundarios, tales como un aumento en la incidencia de cáncer, de modo que a menos que el problema de la resistencia a la insulina se alivie fundamentalmente, se puede esperar una normalización temporal de azúcar en la sangre, pero solo se obtiene un resultado que deteriora gradualmente la salud. Por este motivo, existe una necesidad más urgente en la sociedad de un agente terapéutico para la diabetes mellitus tipo 2, que pueda normalizar el azúcar en sangre al aliviar la resistencia a la insulina.

45

50

55

Además, el documento de patente 1 divulga el uso de glabridina para evitar o tratar un síndrome metabólico que incluye hiperlipidemia, hígado graso, trastorno del metabolismo de la glucosa, diabetes y obesidad:

60

Se sabe que la glabridina es eficaz no solo para un síndrome metabólico que incluye hiperlipidemia, hígado graso, trastorno del metabolismo de la glucosa, diabetes y obesidad, sino también para la prevención y el tratamiento tales como la acción antiinflamatoria y la acción contra el cáncer, pero se descompone fácilmente con la luz solar, la humedad, la acidez, la basicidad, el oxígeno, el calor y similares debido a su baja estabilidad química, por lo que es

65

muy difícil desarrollar un producto que utilice glabridina (documento no de patente 1).

De acuerdo con diversos estudios publicados hasta ahora, se considera que la resistencia a la leptina y la resistencia a la insulina son cada una una causa importante de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y el mecanismo más representativo e inventivo que causa estas resistencias se debe a un problema causado durante el proceso de señalización en un receptor de leptina y un receptor de insulina (IR), y ambos receptores están comúnmente asociados estrechamente con la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) (documento no de patente 2).

Solo por el hecho de que el proceso de señalización de la leptina (un material de señalización que promueve el consumo de alimentos y el consumo de energía) y la insulina (un material de señalización que promueve el consumo de carbohidratos y la síntesis de lípidos) que son las hormonas más importantes asociadas con la acumulación de energía en nuestro cuerpo, es suficiente para que PTP1B atraiga la atención de las personas como el objetivo terapéutico más importante para la obesidad y la diabetes. Además, desde el año 2000 en el que se identificó claramente el mecanismo de acción sobre PTP1B, PTP1B realmente ha llamado la atención como un importante mecanismo farmacológico para tratar la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer. Es decir, un inhibidor de PTP1B, que puede controlar arbitrariamente la actividad de PTP1B, es muy probable que se desarrolle como un agente terapéutico para la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, que normaliza la actividad de la leptina y la insulina al aliviar la resistencia a la leptina y la insulina (documentos no de patente 3 y 4).

De acuerdo con los resultados de investigación revelados por diversos estudios realizados recientemente, se ha descubierto que la PTP1B está estrechamente asociada no solo con la obesidad y la diabetes, sino también con diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades cardíacas, enfermedades por estrés del retículo endoplásmico, cáncer de mama, cáncer de próstata y similares. Como se ha descrito anteriormente, aunque se ha descubierto que diversas enfermedades crónicas denominadas enfermedades de adultos en un sentido típico están asociadas directa e indirectamente con la PTP1B, se ha destacado a la PTP1B como un objetivo terapéutico importante y fundamental para el tratamiento de estas enfermedades de adultos. En este sentido, no está de más decir que PTP1B es la causa más básica y fundamental de la enfermedad, que constituye el fondo de muchas enfermedades de adultos (documento no de patente 5).

[Lista de citas]

[Documento de patente]

(Documento de patente 1) 1. publicación de patente internacional WO 07/058480

[Documento no de patente]

(Documento no de patente 1) M. Ao, Natural Product Communication 5 (2010), 1907-1912.

(Documento no de patente 2) D. Popov; Biochem Biophys Res Commun. 410 (2011), 377-381.

(Documento no de patente 3) A. P. Combs; J. Med. Chem. 53 (2010), 2333-2344.

(Documento no de patente 4) T. O. Johnson, J. Ermolieff, M. Jirousek; Nature Reviews 1 (2002), 696-709.

(Documento no de patente 5) M. Feldhammer, N. Uetani, D. Miranda-Saavedra, M. L. Tremblay; Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 48 (2013) 430-445.

Descripción detallada de la invención

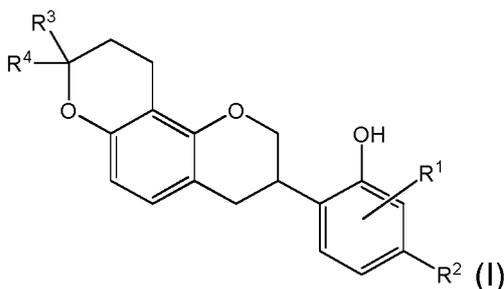
PROBLEMA TÉCNICO

Una o más realizaciones a modo de ejemplo incluyen un nuevo derivado de piranocromenilfenol que es excelente en la eficacia anti-obesidad, la eficacia antidiabética y la eficacia antiinflamatoria, y no solo es eficaz para el tratamiento de la hiperlipidemia y similares, sino que también es químicamente estable incluso en condiciones ácidas o básicas así como condiciones atmosféricas generales que incluyen oxígeno.

Una o más realizaciones a modo de ejemplo incluyen una composición farmacéutica para evitar o tratar un síndrome metabólico o una enfermedad inflamatoria.

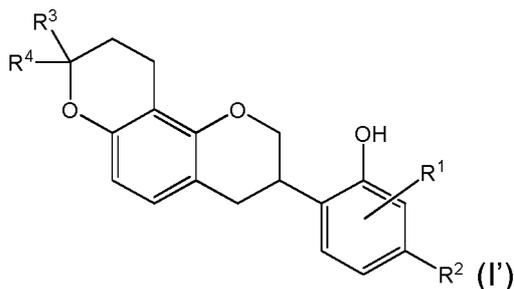
SOLUCIÓN TÉCNICA

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la siguiente Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



en la fórmula,

- 5 R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, o un átomo de halógeno;
 R² es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido lineal o ramificado;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₂; y
 10 en el caso del alquilo sustituido, el alcoxi sustituido, y el tioalquilo sustituido, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado con la exclusión de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano[2,3-f]cromeno.
- 15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de un síndrome metabólico o una enfermedad inflamatoria incluye un compuesto de la siguiente Fórmula (I'), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo:



20 en la fórmula,

- R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, o un átomo de halógeno;
 R² es un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido lineal o ramificado;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₂;
 en el caso del alquilo sustituido, el alcoxi sustituido, y el tioalquilo sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.

EFFECTOS VENTAJOSOS

- 35 Una composición farmacéutica que incluye el piranocromenilfenol de acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención es eficaz para tratar o evitar un síndrome metabólico o una enfermedad inflamatoria, y es químicamente estable.

Descripción de los dibujos

- 40 La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento de inhibición de PTP1B por el derivado de piranocromenilfenol de la presente invención;
 La Figura 2a es una fotografía de microscopio (de 100 aumentos) de un tejido hepático teñido con hematoxilina y eosina (H&E), que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia y la Figura 2b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16;
 45 La Figura 3a es una fotografía de microscopio (de 200 aumentos) de un tejido hepático teñido con hematoxilina y eosina (H&E), que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención

durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia y la Figura 3b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16;

La Figura 4a es una fotografía de microscopio (de 100 aumentos) de un tejido hepático teñido con anticuerpo perlipina, que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia y la Figura 4b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16;

La Figura 5a es una fotografía de microscopio (de 200 aumentos) de un tejido hepático teñido con anticuerpo perlipina, que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia y la Figura 5b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16;

La Figura 6 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento para confirmar la eficacia antiinflamatoria del derivado de piranocromenilfenol de acuerdo con la presente invención;

La Figura 7 es un gráfico que muestra la estabilidad del derivado de piranocromenilfenol de acuerdo con la presente invención en una solución ácida; y

la Figura 8 es un gráfico que muestra la estabilidad del derivado de piranocromenilfenol de acuerdo con la presente invención en una solución alcalina.

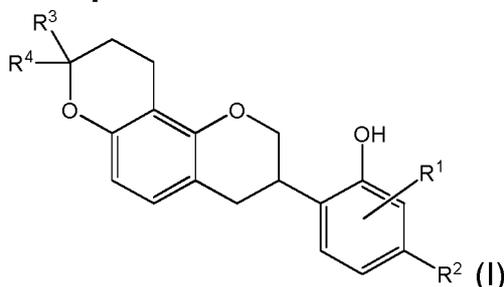
Descripción detallada

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá con más detalle.

A menos que se indique otra cosa, Todos los términos técnicos usados en la presente invención se usan con el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Además, los métodos o muestras preferentes se describen en el presente documento, pero los métodos o muestras que son similares o equivalentes a los mismos también se incluyen en el alcance de la presente invención.

Un derivado de piranocromenilfenol de acuerdo con un aspecto de la presente invención puede representarse por la siguiente Fórmula (I):

[Fórmula 1]



en la fórmula,

R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, o un átomo de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido lineal o ramificado;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₂; y

en el caso del alquilo sustituido, el alcoxi sustituido, y el tioalquilo sustituido, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.

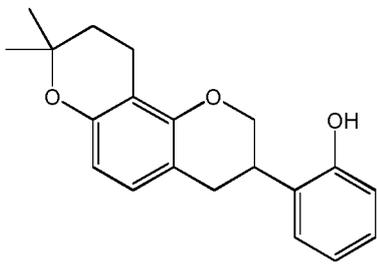
El derivado de piranocromenilfenol de acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención tiene un excelente efecto en la prevención o el tratamiento de un síndrome metabólico tal como la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia y el hígado graso, o una enfermedad inflamatoria, y simultáneamente tiene un excelente efecto incluso en términos de estabilidad química.

De acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención, en la Fórmula (I), R¹ es un átomo de hidrógeno, y R² puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, 2-metoxietilo, trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, n-pentoxi, metoximetoxi y similares.

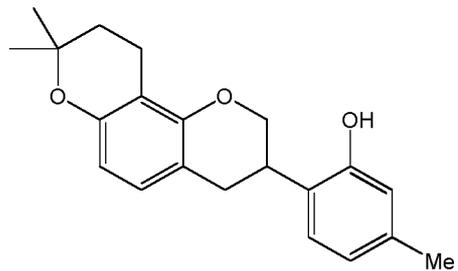
De acuerdo con otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, cuando R¹ en la Fórmula (I) es un átomo de halógeno, el átomo de halógeno puede ser fluoro, cloro, o bromo.

De acuerdo con aún otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I)

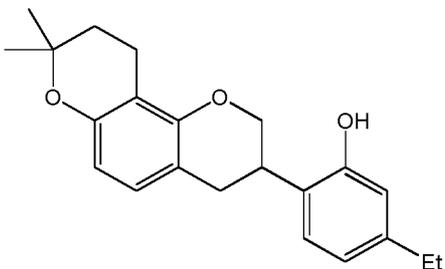
puede ser uno o más de los siguientes compuestos.



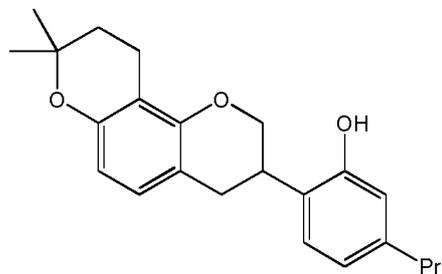
Compuesto 2



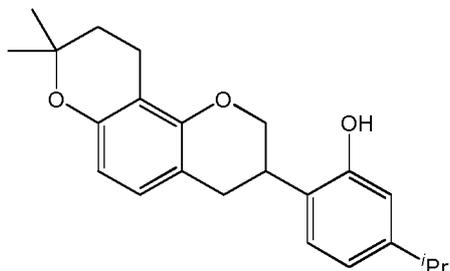
Compuesto 3



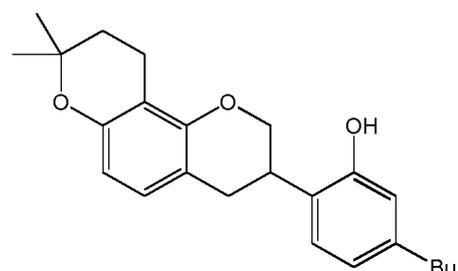
Compuesto 4



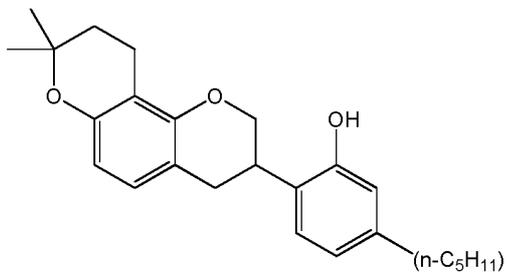
Compuesto 5



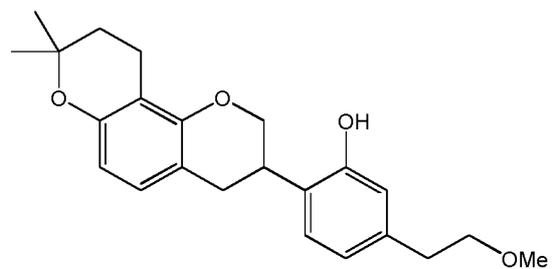
Compuesto 6



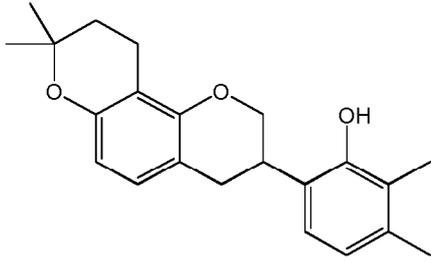
Compuesto 7



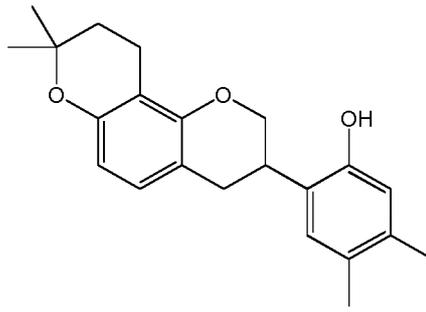
Compuesto 8



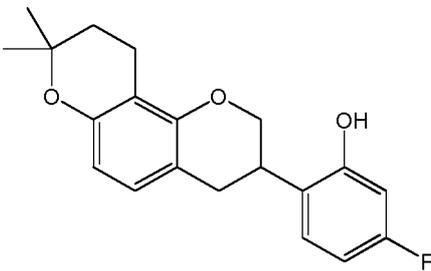
Compuesto 9



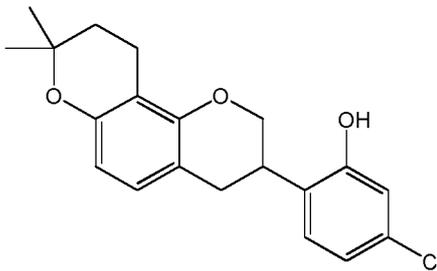
Compuesto 10



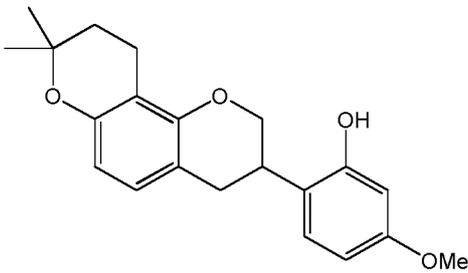
Compuesto 11



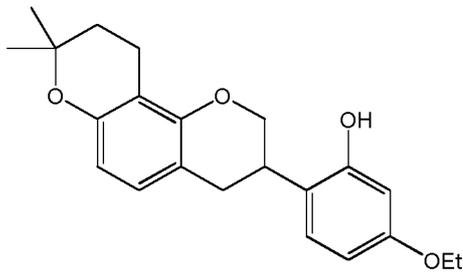
Compuesto 12



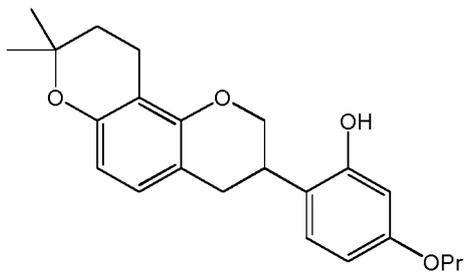
Compuesto 13



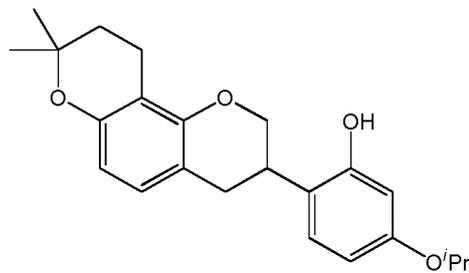
Compuesto 14



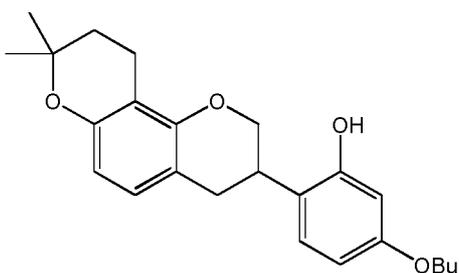
Compuesto 15



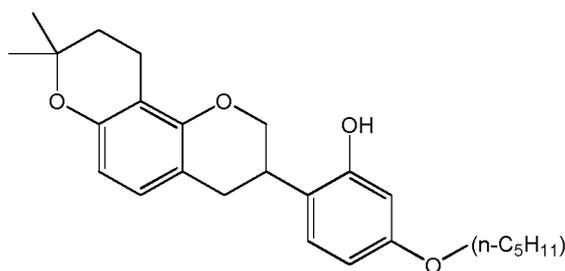
Compuesto 16



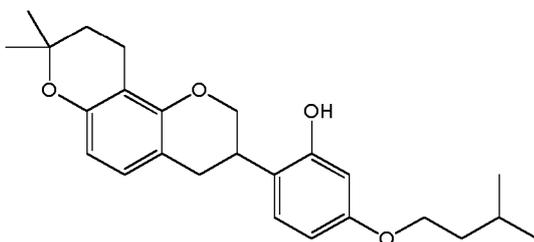
Compuesto 17



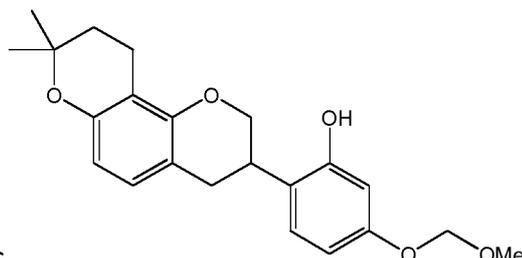
Compuesto 18



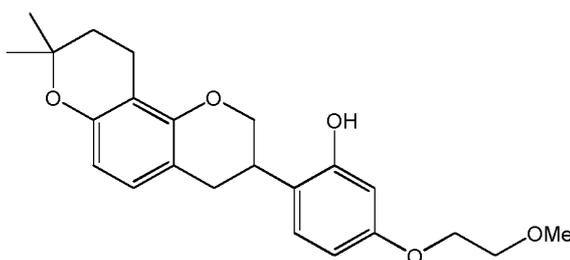
Compuesto 19



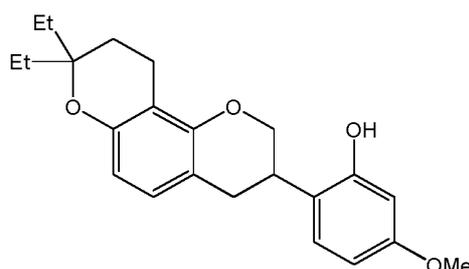
Compuesto 20



Compuesto 21



Compuesto 22



Compuesto 23

5 El compuesto 14 es solo un compuesto de referencia.

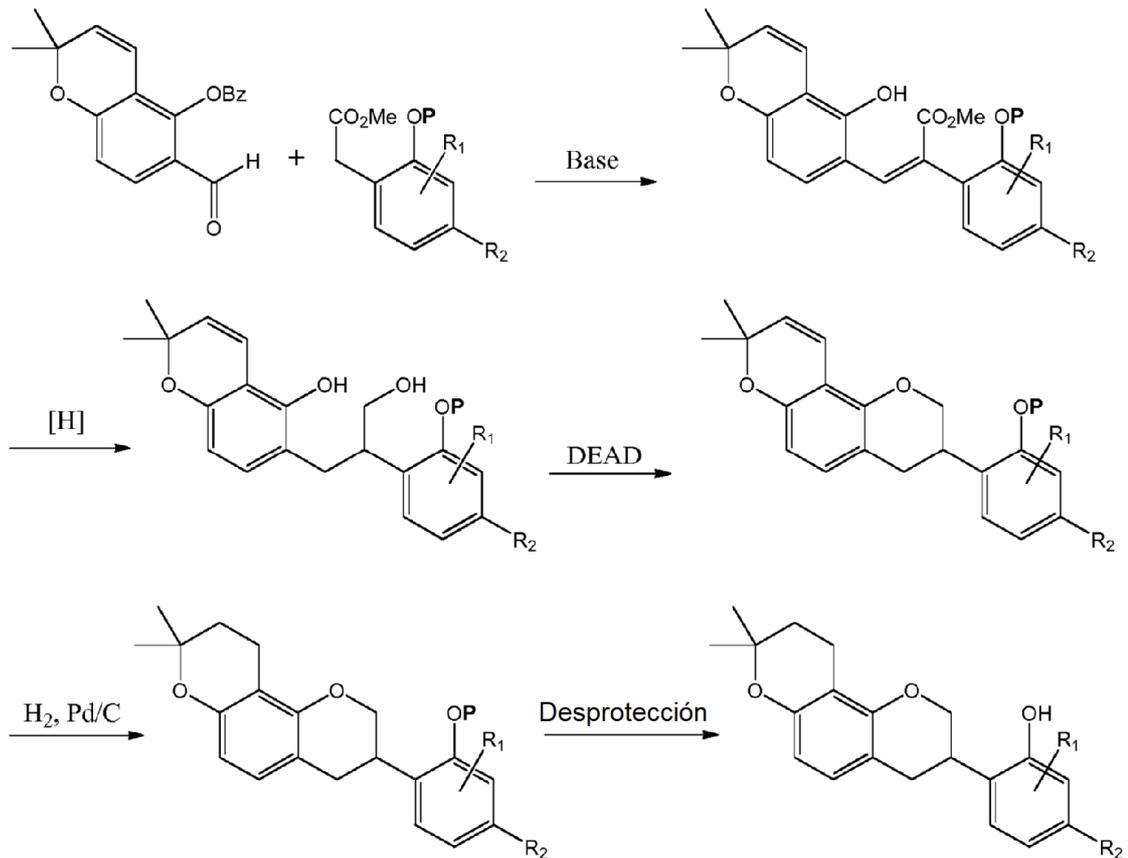
La sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente como una sal de adición de ácido formada por el compuesto de Fórmula (I) y un ácido libre. El compuesto de Fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por un método típico de conocimiento público en la técnica. Como el ácido libre, se puede usar un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y como el ácido inorgánico se puede usar, ácido clorhídrico, ácido bromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y como el ácido orgánico, es posible usar ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

La sal farmacéuticamente aceptable puede estar presente como una sal inorgánica del compuesto de Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede formar una sal inorgánica farmacéuticamente aceptable por un método típico de conocimiento público en la técnica. Ejemplos de la sal inorgánica incluyen sales con aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio o cinc, pero la presente invención no se limita a estos y es preferente la sal de amonio, calcio, magnesio, potasio o sodio.

Además, el compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede incluir no solo sales farmacéuticamente aceptables, sino también todas las sales que pueden prepararse por métodos típicos, y solvatos que incluyen hidratos.

Un método para preparar el compuesto de Fórmula (I) no está particularmente limitado, pero el compuesto se puede preparar sobre la base de un método de síntesis de (\pm)-glabridina desarrollado por el(los) inventor(es) (*Bull. Korean Chem. Soc.* 2007 (28) 481~484).

[Fórmula de reacción 1]



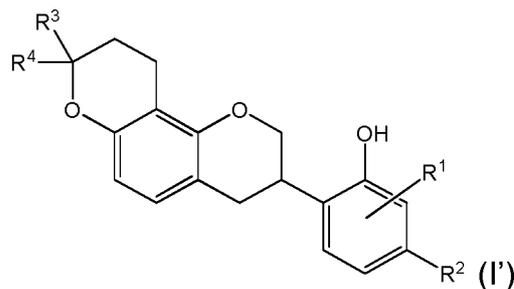
5 En la fórmula de reacción, OBz es un grupo benzoiloxi, Me es un grupo metilo, R¹ y R² son los mismos que los definidos anteriormente, P significa un grupo protector tal como un grupo bencilo, un grupo metoximetilo y un grupo trialquilsililo y DEAD representa azodicarboxilato de dietilo. En este caso, cuando P es un grupo bencilo, un proceso de grupo de desprotección transcurre simultáneamente durante la reacción de hidrogenación sin un proceso de desprotección separado.

10 Es obvio que una persona experta en el campo de la química orgánica puede preparar el compuesto de Fórmula (I) modificando los sustituyentes basándose en la Fórmula de reacción 1 y los métodos de preparación en los siguientes ejemplos. En la presente memoria descriptiva, el método de preparación del compuesto de Fórmula (I) se describirá con referencia a un ejemplo, pero un experto en la técnica de la química orgánica también puede preparar

15 el compuesto de Fórmula (I) mediante un método diferente al del método descrito en la presente memoria descriptiva modificando adecuadamente el material de partida, la ruta de reacción y las condiciones de reacción.

Una composición farmacéutica para evitar o tratar un síndrome metabólico o una enfermedad inflamatoria de

20 acuerdo con otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la siguiente Fórmula (I'), sales farmacéuticamente aceptables del mismo o solvatos del mismo.



en la fórmula,

R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, o un átomo de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; o un grupo tialquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido lineal o ramificado;

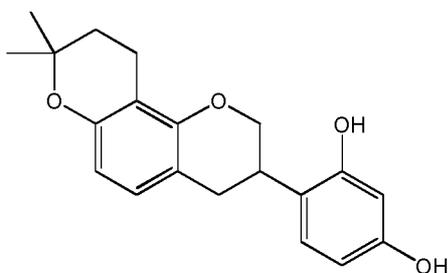
5 R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₂; y en el caso del alquilo sustituido, el alcoxi sustituido, y el tialquilo sustituido, el sustituyente es un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tialquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.

10 De acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención, en la Fórmula (I'), R¹ es un átomo de hidrógeno, y R² puede ser un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₅ sustituido o no sustituido lineal o ramificado; un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado; o un grupo tialquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

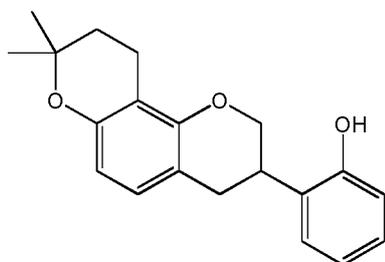
15 De acuerdo con otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, en la Fórmula (I'), R¹ es un átomo de hidrógeno, y R² puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, 2-metoxietilo, trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, n-pentoxi, metoximetoxi y similares.

De acuerdo con aún otra realización a modo de ejemplo de la presente invención, cuando R¹ en la Fórmula (I') es un átomo de halógeno, el átomo de halógeno puede ser fluoro, cloro, o bromo.

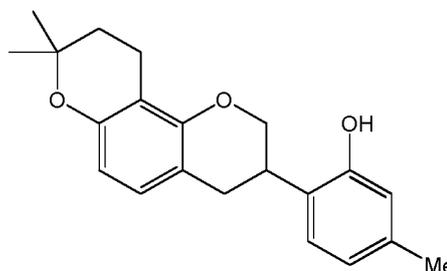
20 De acuerdo con otra realización a modo de ejemplo más de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I') puede ser uno o más de los siguientes compuestos.



Compuesto 1

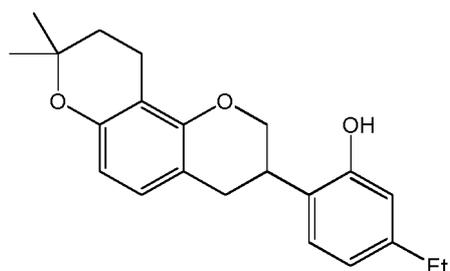


Compuesto 2

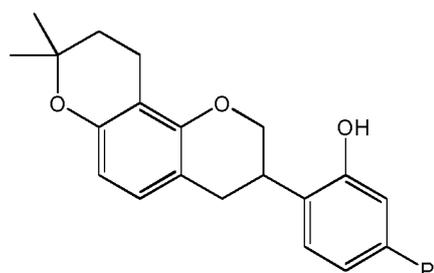


Compuesto 3

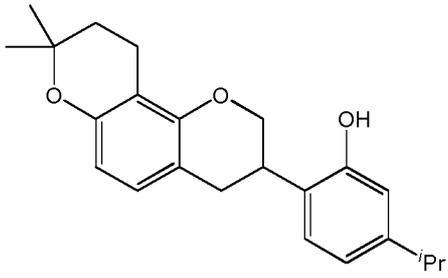
25



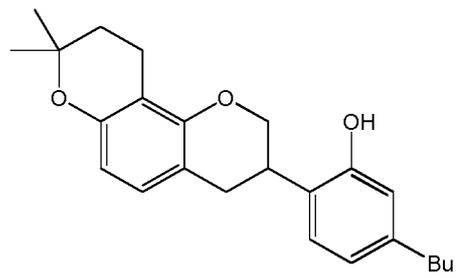
Compuesto 4



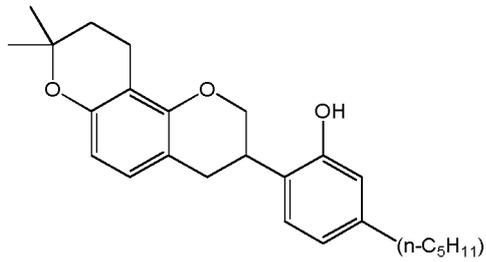
Compuesto 5



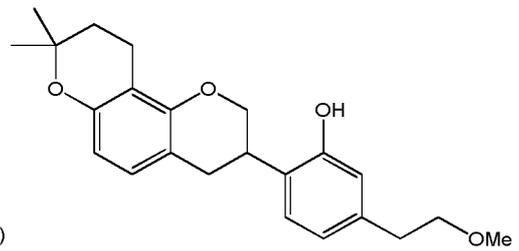
Compuesto 6



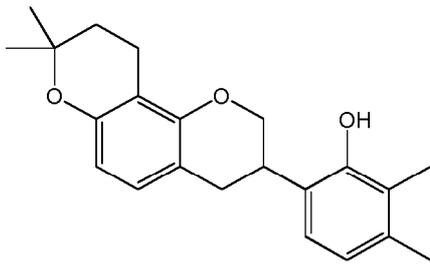
Compuesto 7



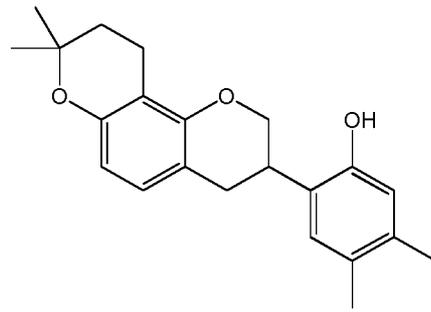
Compuesto 8



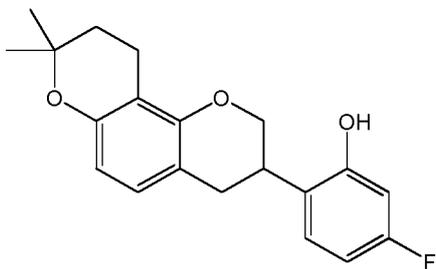
Compuesto 9



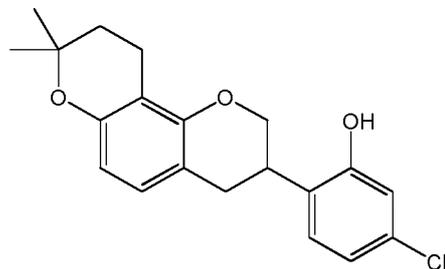
Compuesto 10



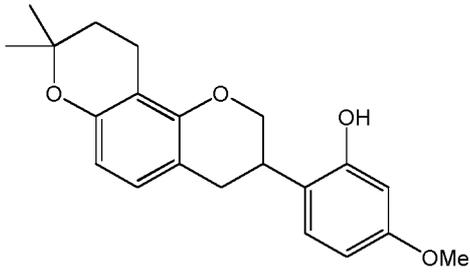
Compuesto 11



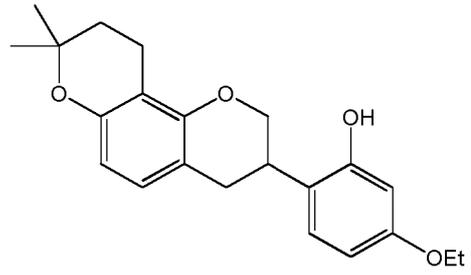
Compuesto 12



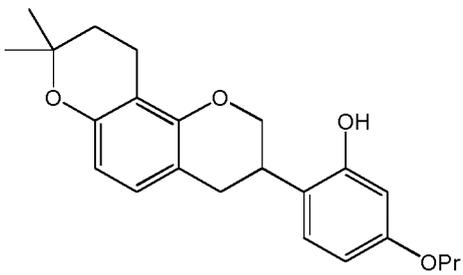
Compuesto 13



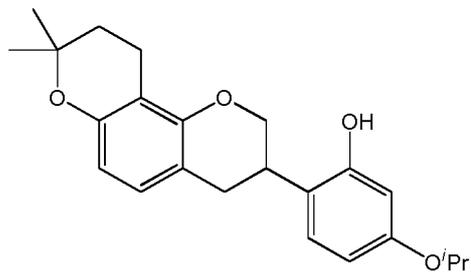
Compuesto 14



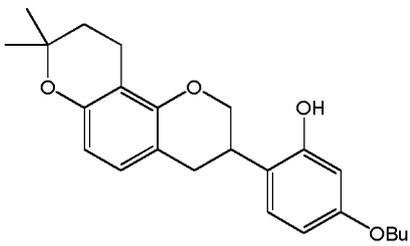
Compuesto 15



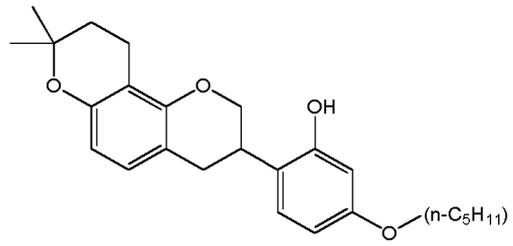
Compuesto 16



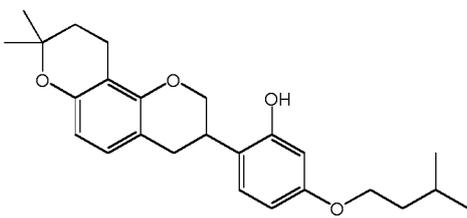
Compuesto 17



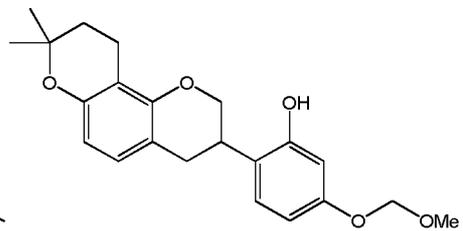
Compuesto 18



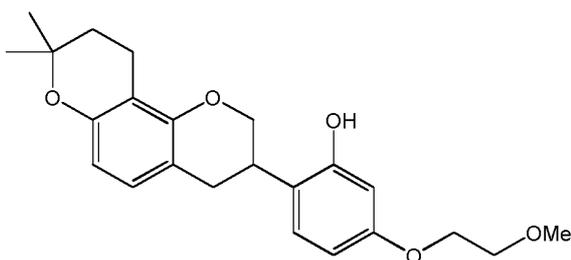
Compuesto 19



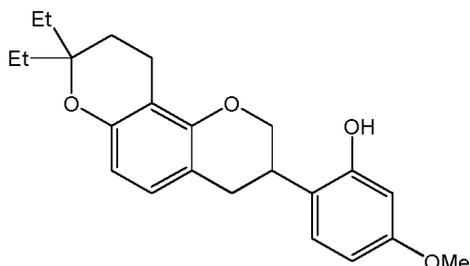
Compuesto 20



Compuesto 21



Compuesto 22



Compuesto 23

El síndrome metabólico puede ser uno o más de la obesidad, la diabetes, la hiperlipidemia y el hígado graso. Además, la diabetes puede ser diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM).

5

Además, el síndrome metabólico puede ser una enfermedad compleja de la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad.

Como se usa en el presente documento, la expresión "síndrome metabólico" se refiere a una enfermedad cuyo riesgo aumenta al momento de contraer el síndrome metabólico, y se refiere a una enfermedad cuyo factor de riesgo, tal como, por ejemplo, hipertrigliceridemia, hígado graso, diabetes y obesidad, aumenta, pero la presente invención no se limita a estos.

10

La composición farmacéutica de acuerdo con una realización a modo de ejemplo de la presente invención puede evitar o tratar la enfermedad compleja de la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad, y por lo tanto es muy ideal.

15

Además, la enfermedad inflamatoria puede ser una o más de la artritis reumatoide; la artritis degenerativa; y las enfermedades inflamatorias que se producen como asma, atopía, diabetes o infarto de miocardio.

La composición farmacéutica puede formularse en una forma farmacéutica típica. La forma farmacéutica incluye preparaciones administradas por vía oral, preparaciones para inyección, supositorios, preparaciones administradas por vía transdérmica y preparaciones administradas por vía nasal, pero también puede formularse en cualquier forma farmacéutica que no se limite a estas. Sin embargo, la forma farmacéutica se puede formular preferentemente en una preparación para la administración oral y una preparación para inyección.

20

Durante la formulación en cada una de las formas farmacéuticas, la forma farmacéutica se puede preparar añadiendo un portador farmacéuticamente aceptable que es necesario para la preparación de cada forma farmacéutica. Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a cualquier ingrediente constituyente, excepto los principios farmacéuticamente activos. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades para no causar ningún cambio farmacéuticamente indeseable a través de la interacción entre otros ingredientes constituyentes presentes en la composición (por ejemplo, a través de la interacción entre portadores o a través de la interacción entre el principio farmacéuticamente activo y un portador). La selección del portador farmacéuticamente aceptable puede depender de factores tales como las propiedades y el método de administración de una forma farmacéutica particular y los efectos del portador en la solubilidad y la estabilidad.

25

30

35

En una realización a modo de ejemplo, el portador farmacéuticamente aceptable incluido en la composición farmacéutica oral puede ser uno o más seleccionados de entre un diluyente, un aglutinante, una sustancia de deslizamiento (o un lubricante), un disgregante, un estabilizador, un agente solubilizante, un edulcorante, un agente colorante y un agente saborizante, pero sin limitación a estos.

40

El diluyente se refiere a cualquier excipiente añadido para aumentar el volumen de la composición para formular la composición en una forma farmacéutica objetivo con un tamaño adecuado. Como diluyente, es posible usar almidón (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de trigo y almidón pregelatinizado), celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina poco hidratada), lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa anhidra y lactosa por pulverización), glucosa, sorbitol, manitol, sacarosa, alginato, sales de metales alcalinotérreos, arcilla, polietilenglicol, fosfato dicálcico, hidrogenofosfato de calcio anhidro, dióxido de silicio y similares, ya sea solo o como una mezcla de los mismos, pero el diluyente no se limita a estos. En la presente invención, el excipiente se puede usar en un intervalo de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso sobre la base de un peso total de la composición farmacéutica, y se puede usar en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso sobre la base del peso total de la composición farmacéutica para la compresión y el mantenimiento de la calidad.

45

50

El aglutinante se refiere a un material usado para transmitir adhesividad a materiales en forma de polvo para facilitar

la compresión de los materiales y mejorar la fluidez. El aglutinante puede ser uno o más seleccionados de entre almidón, celulosa microcristalina, sílice altamente dispersable, manitol, lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), goma natural, goma sintética, povidona, co-povidona y gelatina, pero sin limitación a estos. En la presente invención, el aglutinante se puede usar en una cantidad de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso sobre la base de un peso total de la composición farmacéutica, y se puede usar en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso sobre la base del peso total de la composición farmacéutica para la compresión y el mantenimiento de la calidad.

El desintegrante se refiere a un material añadido para facilitar el colapso o la desintegración de una forma farmacéutica sólida después de administrarse en el cuerpo. Como desintegrante, es posible usar almidón, tal como glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz, almidón de patata o almidón pregelatinizado o almidón modificado; arcilla, tal como bentonita, montmorillonita o veegum; celulosa, tal como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa; alginas, tales como alginato de sodio o ácido alginico; una celulosa reticulada, tal como croscarmelosa de sodio; goma tal como goma guar o goma de xantano; un polímero reticulado tal como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona); o un ingrediente efervescente tal como bicarbonato de sodio o ácido cítrico, ya sea solo o como una mezcla de los mismos, pero el desintegrante no se limita a estos. En la presente invención, el desintegrante se puede usar en una cantidad de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso sobre la base de un peso total de la composición farmacéutica, y se puede usar en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 4 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso sobre la base del peso total de la composición farmacéutica para la compresión y el mantenimiento de la calidad.

La sustancia de deslizamiento o lubricante se refiere a un material que evita la cohesión de los polvos a un sistema de compresión y mejora la fluidez de los gránulos. Como sustancia de deslizamiento, es posible usar ácido silícico anhidro duro, talco, ácido esteárico, una sal metálica (sal de magnesio, sal de calcio o similares) de ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, benzoato de sodio, estearilo fumarato de sodio, glicerilbehenato, glicerilmonoestearato o polietilenglicol, ya sea solo o como una mezcla de los mismos, pero la sustancia de deslizamiento no se limita a estos. En la presente invención, la sustancia de deslizamiento se puede usar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso sobre la base de un peso total de la composición farmacéutica, y se puede usar en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso sobre la base del peso total de la composición farmacéutica para la compresión y el mantenimiento de la calidad.

Como adsorbente, es posible usar dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro duro, dióxido de silicio coloidal, aluminometasilicato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa o una polivinilpirrolidona reticulada, ya sea solo o como una mezcla de los mismos, pero el adsorbente no se limita a estos.

El estabilizador puede ser uno o más seleccionados de entre antioxidantes, tales como butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, caroteno, retinol, ácido ascórbico, tocoferol, ácido tocoferol polietilenglicol succinico, o galato de propilo; compuestos de azúcar cíclicos tales como ciclodextrina, carboxietil ciclodextrina, hidroxipropil ciclodextrina, éter sulfobutílico o ciclodextrina; y ácidos orgánicos tales como ácido fosfórico, ácido láctico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido propiónico, ácido glucónico o ácido glucurónico, pero sin limitación a estos.

Opcionalmente, se puede incluir un aditivo de conocimiento público para mejorar el sabor así como para enmascarar el sabor desagradable del principio activo. Por ejemplo, se puede añadir un edulcorante tal como sucralosa, sacarosa, fructosa, eritritol, acesulfamo de potasio, alcohol de azúcar, miel, sorbitol o aspartamo para enmascarar más eficazmente el amargor y mantener la estabilidad y la calidad de la preparación. Además, se puede usar un acidificante tal como ácido cítrico o citrato de sodio; un saborizante natural tal como el sabor japonés de albaricoque, sabor a limón, sabor a piña o sabor a hierbas; o un colorante natural tal como jugo de frutas naturales, clorofilina o flavonoides.

La composición farmacéutica oral puede ser una preparación sólida, una preparación semisólida o una preparación líquida para la administración oral. Ejemplos de la preparación sólida para la administración oral incluyen un comprimido, una píldora, una cápsula dura o blanda, un polvo, un gránulo fino, un gránulo, un polvo para la reconstitución de la solución o suspensión, una pastilla para chupar, una oblea, una tira oral, una gragea, una goma masticable y similares para la administración oral, pero sin limitación a estos. La preparación líquida para la administración oral incluye solución, suspensión, emulsión, jarabe, elixir, licor, aguas aromáticas, limonada, extracto, precipitante, tintura y medicina oleosa. La preparación semisólida incluye aerosol, crema, gel y similares, pero sin limitación a estos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse en una preparación para inyección, y cuando la composición puede formularse en una preparación para inyección, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir una solución tampón no tóxica que es isotónica a una solución tampón no tóxica como diluyente, y ejemplos de las mismas incluyen una solución tampón de ácido fosfórico con un pH de 7,4, y similares. La composición farmacéutica puede incluir otros diluyentes o aditivos

además de la solución tampón.

Un método de preparación de un portador usado en la preparación mencionada anteriormente y la preparación puede seleccionarse y realizarse como se conoce ampliamente en la técnica, y el portador y la preparación pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la última edición de Remington's Pharmaceutical Science.

La dosificación y el tiempo de administración pueden depender de la edad, el sexo, el tipo de enfermedad, el estado de la enfermedad, el peso corporal, la vía de administración, la frecuencia de administración y el tipo de fármaco. La dosificación diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1.000 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. La dosificación puede aumentarse y disminuirse de manera adecuada de acuerdo con el tipo de enfermedad, el progreso de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad, el peso corporal y similares.

Con el fin de obtener un efecto preventivo o terapéutico de un síndrome metabólico o una enfermedad compleja de la diabetes y la obesidad, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como un ingrediente eficaz puede administrarse arbitrariamente varias veces, por lo que la dosificación diaria total es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1.000 mg/kg como compuesto sobre la base de un adulto. La dosificación puede aumentarse y disminuirse de manera adecuada de acuerdo con el tipo de enfermedad, el progreso de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad, el peso corporal, el estado de salud y similares.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede contener el compuesto de Fórmula (I) en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 1 % en peso sobre la base de un peso total de toda la composición.

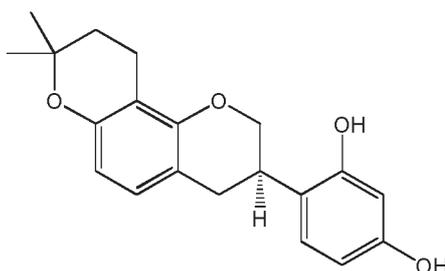
En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales. Sin embargo, estos ejemplos y ejemplos experimentales se proporcionan solo para una mejor comprensión de la presente invención, y el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos y ejemplos experimentales.

Los reactivos usados en los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos son de calidad reactivo de Sigma-Aldrich Co., Ltd., a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de glabridina

Un producto de glabridina disponible en el mercado que se había extraído de regaliz y se purifica en un nivel de contenido del 40 % se compró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener glabridina pura.

Ejemplo de preparación 2: Preparación del compuesto 1



Compuesto 1

La glabridina obtenida en el Ejemplo de preparación 1 se sometió a una reacción de hidrogenación de acuerdo con el documento (*Archives of Pharmacal Research* 32 (2009) 647~654) para obtener 3',4'-dihidroglabridina (compuesto 1).

Ejemplo de preparación 3: Síntesis de benzoato de 6-formil-2,2-dimetil-2H-cromen-5-ilo

El 5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbaldehído se preparó de acuerdo con el método de [Tetrahedron, 57 (2001), 5335-5338], y luego se disolvió 2,04 g (10,0 mmol) del compuesto en 20 ml de CH₂Cl₂, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas mientras que se le añadió 1 ml de TEA y 1,54 g (11,0 mmol) de benzoílo cloruro. Se le añadió 10 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, la solución resultante se agitó

durante otros 10 min, y se separó una capa acuosa y una capa orgánica. La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente usando 10 ml de CH₂Cl₂, el extracto se combinó con la capa orgánica, la mezcla resultante se combinó con la capa orgánica y se trató con MgSO₄ y se filtró, y el filtrado se concentró. El sólido así concentrado se recristalizó usando alcohol isopropílico (AIP) para obtener 2,51 g (8,1 mmol) de benzoato de 6-formil-2,2-dimetil-2H-cromen-5-ilo.

¹H RMN(CDCl₃): 9,92 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 1,49 (s, 6H).

10 Ejemplo de preparación 4: Síntesis de (2-metoximetoxi fenil) acetato de metilo

Se disolvió 3,04 g (20,0 mmol) de ácido 2-hidroxifenil acético en 20 ml de metanol, y se le añadieron 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas y luego se destiló a presión reducida para la concentración. El concentrado se sometió a cromatografía en columna para obtener 2,78 g (16,7 mmol) de (2-hidroxifenil) acetato de metilo. Se añadió de nuevo 2,8 g (20,0 mmol) de K₂CO₃ a una solución obtenida disolviendo el compuesto mencionado anteriormente en 20 ml de acetona, se le añadió lentamente 2,40 g (30,0 mmol) de éter metílico de clorometilo durante 30 minutos, mientras que la solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó vigorosamente durante una noche. A continuación, la solución de reacción se filtró para retirar los ingredientes sólidos, el filtrado se destiló a presión reducida para la concentración, y luego el concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,56 g (12,3 mmol) de éster metílico de (2-metoximetoxi fenil) acético.

¹H RMN(CDCl₃): 7,239 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,201 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,099 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,973 (t, 1H, J=8,0Hz), 5,191 (s, 2H), 3,687 (s, 3H), 3,666 (s, 2H), 3,459 (s, 3H).

25 Ejemplo de preparación 5: Síntesis de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo

Se disolvió 3,01 g (20,0 mmol) de 2'-hidroxi-4'-metilacetofenona en 30 ml de CH₂Cl₂, y se le añadió 5 ml de una solución acuosa de NaOH al 15 % y 1,0 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se le añadió 3,42 g (20,0 mmol) de bromuro de bencilo mientras se agitaba vigorosamente la solución de reacción, y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche con agitación vigorosa. La solución de reacción se separó en cada capa, la capa acuosa se extrajo adicionalmente usando 20 ml de CH₂Cl₂, la capa de CH₂Cl₂ se recogió en una mezcla, y luego la mezcla resultante se destiló a presión reducida para la concentración. El concentrado se sometió a cromatografía para obtener 3,89 g (16,2 mmol) de 2'-benciloxi-4'-metilacetofenona. Se añadió 3 ml de HClO₄ a una solución obtenida disolviendo bien el producto obtenido en 20 ml de metanol, y los ingredientes se mezclaron bien entre sí a temperatura ambiente. Se le añadió gota a gota 7,33 g (16,5 mmol) de nitrato de talio (Tl(NO₃)₃ · 3H₂O) durante 30 minutos mientras que la solución de reacción así preparada se agitó vigorosamente a temperatura ambiente, y luego la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió 30 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la solución de reacción para su neutralización, y la solución resultante se destiló al vacío para retirar el MeOH. Se añadió 20 ml de CH₂Cl₂ a la solución de reacción para extraer la capa orgánica, la capa orgánica se concentró, y luego el concentrado se sometió a cromatografía para obtener 3,70 g (13,7 mmol) de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,088 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,767(s,1H) 6,761 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,065 (s, 2H), 3,644 (s, 2H), 3,625 (s, 3H), 2,334 (s, 3H).

45 Ejemplo de preparación 6: Síntesis de (2-benciloxi-4-etilfenil) acetato de metilo

Se disolvió 12,2 g (100,0 mmol) de 3-etilfenol en 150 ml de CH₂Cl₂, y se le añadió lentamente 15 ml de trietilamina durante 1 hora con agitación. Se le añadió lentamente 11,2 g (220,0 mmol) de anhídrido acético durante 1 hora en un baño de hielo, y la solución resultante se agitó vigorosamente durante 2 horas. Se añadió lentamente 200 ml de una salmuera saturada a la solución de reacción, la solución resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos, y luego se separó una capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se añadió 16,7 g (110,0 mmol) de AlCl₃ anhidro a un matraz preparado por separado, y el concentrado preparado previamente se vertió lentamente en el matraz con agitación vigorosa usando un agitador mecánico, y posteriormente, el matraz se calentó a 165 °C con agitación vigorosa, y se mantuvo en el estado durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se le añadió lentamente 500 ml de una salmuera saturada, y la solución se dejó reposar de tal manera que la mezcla de reacción se disolvió en agua para la disolución completa. Cuando el sólido se disolvió en agua y desapareció por completo, la extracción se realizó usando 500 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y se concentró, y de nuevo se disolvió en 150 ml de CH₂Cl₂, y se le añadió 25 ml de una solución acuosa de NaOH al 15 % y 3,0 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se le añadió 18,82 g (110,0 mmol) de bromuro de bencilo mientras se agitaba vigorosamente la solución de reacción, y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche con agitación vigorosa. La solución de reacción se separó en cada capa y la capa acuosa se extrajo una vez usando 50 ml de CH₂Cl₂, y luego la capa de CH₂Cl₂ se recogió en una mezcla, y la mezcla se destiló principalmente a presión reducida para la concentración. El concentrado se destiló a alto vacío (aproximadamente 155 °C/1,3 Pa (0,01 mmHg) a aproximadamente 160 °C/1,3 Pa (0,01 mmHg) para obtener 18,70 g (73,6 mmol) de 2'-benciloxi-4'-

etilacetofenona. Se añadió 15 ml de HClO₄ a una solución obtenida disolviendo bien el producto obtenido en 10 ml de metanol, y los ingredientes se mezclaron bien entre sí a temperatura ambiente. Se añadió lentamente 33,33 g (75,0 mmol) de TI(NO₃)₃ • 3H₂O gota a gota durante 60 minutos mientras que la solución de reacción así preparada se agitó vigorosamente a temperatura ambiente, y luego la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadió 30 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la solución de reacción para su neutralización, y la solución resultante se destiló al vacío para retirar el MeOH. Se añadió 80 ml de CH₂Cl₂ a la solución de reacción para extraer la capa orgánica, la capa orgánica se concentró, y luego el concentrado se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 17,86 g (62,8 mmol) de (2-benciloxi-4-etilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,116 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,787 (m,2H), 5,078 (s, 2H), 3,649 (s, 2H), 3,627 (s, 3H), 2,630 (c, 2H, J=8,0Hz), 1,228 (t, 3H, J=8,0 Hz).

Ejemplo de preparación 7: Síntesis de (2-benciloxi-4-propilfenil) acetato de metilo

El (2-benciloxi-4-propilfenil) acetato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6, excepto que se usó 15,22 g (100 mmol) de 3-propilfenol en lugar de 3-etilfenol.

¹H RMN(CDCl₃): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,109 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,764(d,1H, J = 8,0 Hz) 6,763(s, 1H), 5,073 (s, 2H), 3,650 (s, 2H), 3,627 (s, 3H), 2,561 (t, 2H, J=4,0Hz), 1,628 (m, 2H), 0,936 (t, 3H, J=7,6Hz).

Ejemplo de preparación 8: Síntesis de (2-benciloxi-4-butilfenil) acetato de metilo

El (2-benciloxi-4-butilfenil) acetato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6, excepto que se usó 3-butilfenol en lugar de 3-etilfenol.

¹H RMN(CDCl₃): 7,30~7,43 (m, 5H), 7,110 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,768(d,1H, J = 8,0 Hz), 6,766 (s, 1H), 5,079 (s, 2H), 3,653 (s, 2H), 3,632 (s, 3H), 2,589 (t, 2H, J=8,0Hz), 1,588 (m, 2H), 1,348 (m, 2H), 0,925 (t, 3H, J=7,4Hz).

Ejemplo de preparación 9: Síntesis de (2-benciloxi-4,5-dimetilfenil) acetato de metilo

El (2-benciloxi-4,5-dimetilfenil) acetato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6, excepto que se usó 3,4-dimetilfenol en lugar de 3,4-etilfenol.

¹H RMN(CDCl₃): 7,28~7,46 (m, 5H), 7,007 (s, 1H), 6,785(s,1H) 5,083(s, 2H), 3,670 (s, 3H), 2,272 (s, 3H), 2,228 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 10: Síntesis de (2-benciloxi-4-metoxifenil) acetato de metilo

Se disolvió 4,9 g (21,7 mmol) de 2'-hidroxi-4'-metilacetofenona en 30 ml de CH₂Cl₂, y se le añadió 5 ml de una solución acuosa de NaOH al 15 % y 1,0 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se le añadió 3,42 g (20,0 mmol) de bromuro de bencilo mientras se agitaba vigorosamente la solución de reacción, y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche con agitación vigorosa. La solución de reacción se separó en cada capa, la capa acuosa se extrajo adicionalmente usando 20 ml de CH₂Cl₂, la capa de CH₂Cl₂ se recogió en una mezcla, y luego la mezcla resultante se destiló a presión reducida para la concentración. El concentrado se sometió a cromatografía en columna para obtener 4,27 g (15,8 mmol) de 2'-benciloxi-4'-metilacetofenona. Una mezcla del producto mencionado anteriormente, 1,76 g (20,0 mmol) de morfolina y 1,5 g de azufre se agitó vigorosamente de nuevo a 160 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4,24 g (11,4 mmol) de 2-(2-benciloxi)-4-metoxifenil)-1-morfolinoetanotona. El producto mencionado anteriormente se añadió a 30 ml de una solución saturada de etanol, la solución resultante se calentó a reflujo durante 8 horas, y luego se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado mientras que la mezcla resultante se enfrió a 0 °C para ajustar el pH a 1 o menos. Se disolvió un producto sólido obtenido por destilación de la mezcla a presión para la concentración usando 30 ml de CH₂Cl₂ y 20 ml de agua, y luego la mezcla resultante se separó entre sí. La capa acuosa se extrajo adicionalmente usando 30 ml de CH₂Cl₂, se recogió en una mezcla, y se concentró. Se añadió 20 ml de metanol para disolver el producto sólido concentrado, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 10 horas mientras que se le añadió 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución de reacción se disolvió en 30 ml de CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se concentró, y luego se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener (2-benciloxi-4-metoxifenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,27~7,43 (m, 5H), 7,100 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,511 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,461 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 5,040 (s, 2H), 3,763 (s, 3H), 3,619 (s, 3H), 3,605 (s, 2H).

Ejemplo de preparación 11: Síntesis de (2-benciloxi-4-etoxifenil) acetato de metilo

El (2-benciloxi-4-etoxifenil) acetato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 10, excepto que se usó 2'-hidroxi-4'-etoxiacetofenona en lugar de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona.

^1H RMN(CDCl_3): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,117 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,546(d,1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$) 6,483(dd, 1H, $J = 8,0, 2,4\text{Hz}$), 5,073 (s, 2H), 4,028 (c, 2H, $J=6,8\text{Hz}$), 3,653 (s, 3H), 3,635 (s, 2H), 1,421 (t, 3H, $J=7,8\text{Hz}$).

Ejemplo de preparación 12: Síntesis de (2-benciloxi-4-propoxifenil) acetato de metilo

5 El (2-benciloxi-4-propoxifenil) acetato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11, excepto que se usó 2'-hidroxi-4'-propoxiacetofenona en lugar de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona.

10 ^1H RMN(CDCl_3): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,098 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,538(d,1 H, $J = 2,4 \text{ Hz}$) 6,469(dd, 1H, $J = 8,0, 2,4\text{Hz}$), 5,055 (s, 2H), 3,898 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,632 (s, 3H), 3,616 (s, 2H), 1,795 (m, 2H), 1,033 (t, 3H, $J=6,8\text{Hz}$).

Ejemplo de preparación 13: Síntesis de (2-benciloxi-4-butoxifenil) acetato de metilo

15 El (2-benciloxi-4-butoxifenil) acetato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11, excepto que se usó 2'-hidroxi-4'-butoxiacetofenona en lugar de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona.

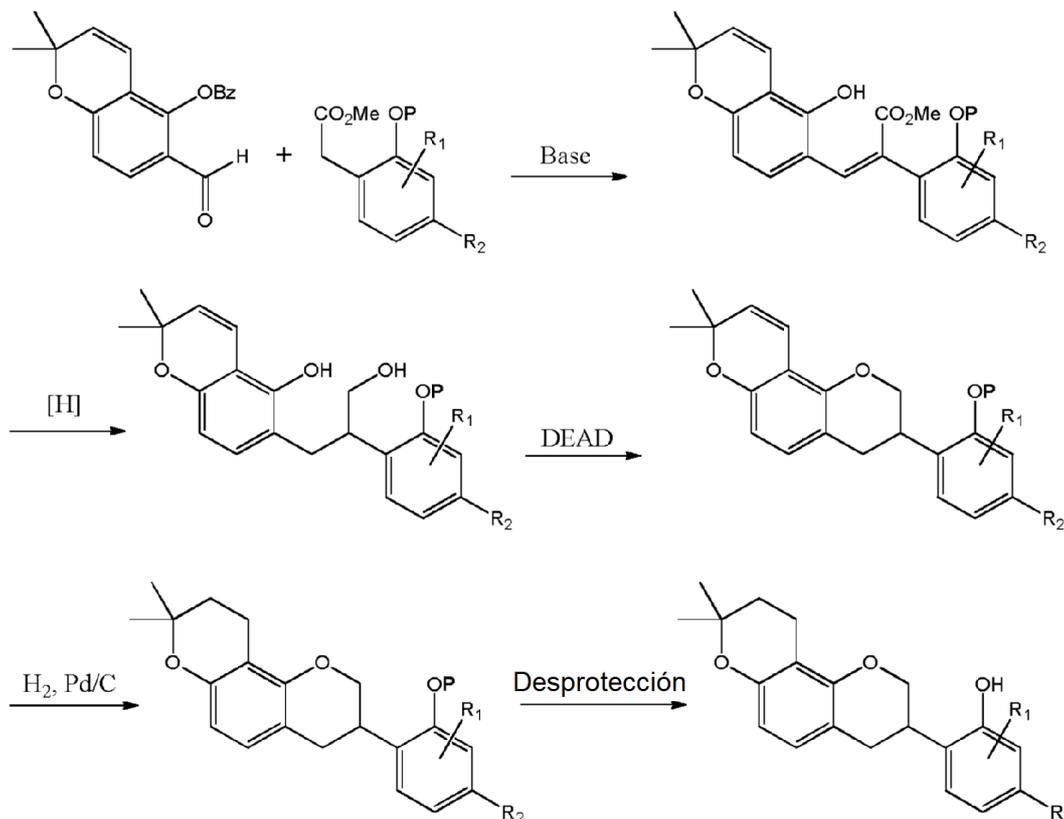
20 ^1H RMN(CDCl_3): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,083 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,518(d,1H, $J = 2,0\text{Hz}$) 6,456(dd, 1H, $J = 8,0, 2,0 \text{ Hz}$), 5,040 (s, 2H), 3,925 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,618 (s, 3H), 3,602 (s, 2H), 1,746 (m, 2H), 1,475 (m, 2H), 0,975 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$).

Ejemplo de preparación 14: Síntesis de benzoato de 6-formil-2,2-dietil-2H-cromen-5-ilo

25 El benzoato de 6-formil-2,2-dietil-2H-cromen-5-ilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 3, excepto que se usó 3-etilpent-2-enal en lugar de 3-metilcrotonaldehído en el proceso de sintetizar 5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-carbaldehído de acuerdo con el método del documento [Tetrahedron, 57 (2001), 5335~5338] referenciado en el Ejemplo de preparación 3.

30 ^1H RMN(CDCl_3): 9,893 (s, 1H), 8,251 (m, 2H), 7,688 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 7,686 (m, 1H), 7,551 (t, 2H, $J=7,2\text{Hz}$), 6,813 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,496 (d, 1H, $J=10,2\text{Hz}$), 5,544 (d, 1H, $J=10,2\text{Hz}$), 1,804 (m, 2H), 1,657(m, 2H),0,949(t, 6H).

Los compuestos 2 a 23 se prepararon de acuerdo con las siguientes fórmulas de reacción.



35 En este caso, en la reacción de hidrogenación final y el proceso de desprotección, la secuencia se puede cambiar si es necesario. Además, cuando el grupo protector es bencilo o bencilo sustituido, no es necesario distinguir un proceso separado del proceso porque la reacción de hidrógeno y el proceso de desprotección se llevan a cabo

simultáneamente.

Ejemplo 1: Síntesis de 3-(2-hidroxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 2)

5 (1) Preparación de 2-(2-(metoximatoxi)fenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

Un matraz redondo de 3 bocas se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo seco-acetona. En este caso, se le añadieron 45 ml de diisopropilamida de litio 1,0 M (LDA) en solución de THF, y luego se le añadió lentamente una solución obtenida disolviendo 6,30 g (30,0 mmol) de (2-metoximetoxi fenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 4 en 100 ml de THF durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente durante 30 minutos.

Se añadió lentamente una solución obtenida disolviendo 9,24 g (30,0 mmol) de 5-benzoiloxi-2,2-dimetil-6-formil-2*H*-1-benzopirano en 20 ml de THF a la solución de reacción anterior durante 30 minutos, y luego se agitó adicionalmente durante 30 minutos. El matraz redondo de 3 bocas se retiró del baño de hielo seco-acetona, y luego se calentó de tal manera que la temperatura de la solución de reacción se incrementó lentamente a 0 °C. En este estado, se añadió 100 ml de salmuera a la solución de reacción, y la solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y luego la capa acuosa se extrajo adicionalmente usando 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica así extraída con acetato de etilo se combinó con la capa orgánica separada previamente, y la mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se destiló a presión reducida para la concentración. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5,16 g (13,02 mmol) de 2-(2-(metoximatoxi)fenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo. (Rendimiento: 43 %)

25 ¹H RMN(CDCl₃): 8,007 (s, 1H), 7,293 (td, 1H, J = 8,0, 1,6Hz), 7,170 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,035 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6Hz), 6,940 (t, 1H, J=7,6Hz), 6,605 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,603 (d, 1H, J=8,8Hz), 6,147 (d, 1H, J=8,8Hz), 6,136 (s, 1H), 5,536 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,113 (s, 2H), 3,757 (s, 3H), 3,377 (s, 3H), 1,376 (s, 6H).

30 ¹³C RMN(CDCl₃): 168,902, 155,066, 154,906, 150,589, 135,977, 131,065, 130,067, 129,723, 128,882, 128,364, 125,824, 122,271, 116,345, 114,951, 114,730, 109,460, 109,101, 94,793, 76,144, 55,986, 52,340, 27,834.

(2) Preparación de 2-(2-(metoximatoxi)fenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

35 Se disolvió 3,96 g (10,0 mmol) del 2-(2-(metoximetoxi)fenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en 20 ml de THF, se le añadió 60 ml de una solución de LiBH₄ 1,0 M en THF, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que la solución de reacción se enfrió en un baño de hielo, se le añadió lentamente 50 ml de HCl 1 N, y luego se realizó la extracción usando 100 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio anhidro, y luego se destiló a presión reducida para la concentración. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,42 g (6,53 mmol) de 2-(2-(metoximatoxi)fenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol. (Rendimiento: 65 %)

45 ¹H RMN(CDCl₃): 7,621 (b, 1H), 7,366 (td, 1H, J = 8,0, 1,6Hz), 7,228 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,160 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6Hz), 7,036 (t, 1H, J=7,6Hz), 6,773 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,739 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,333 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,583 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,245 (s, 2H), 3,866 (dd, 1H, J = 10,8, 4,0Hz), 3,810 (dd, 1H, J = 10,8, 2,8Hz), 3,494 (s, 3H), 3,398 (m, 1H), 3,070 (dd, 1H, J = 14,4, 10,4Hz), 2,741 (dd, 1H, J = 14,4, 4,0Hz), 1,433 (s, 3H), 1,420 (s, 3H).

¹³C RMN(CDCl₃): 154,418, 152,473, 150,851, 131,444, 130,606, 128,825, 128,015, 127,881, 122,053, 117,835, 117,451, 114,135, 110,286, 108,500, 94,599, 75,540, 63,321, 56,333, 41,798, 30,759, 27,802, 27,585.

50 (3) Preparación de 3-(2-(metoximatoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromen {2'-(metoximatoxi)-4'-deoxiglauridina}

Se añadió 0,995 g (3,80 mmol) de trifenilfosfina (Ph₃P) a una solución disolviendo 1,31 g (3,53 mmol) del 2-(2-(metoximatoxi)fenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en 10 ml de THF, y la solución resultante se calentó a reflujo lento de THF. Se añadió lentamente 3,8 ml de una solución de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) 1,0 M en tolueno a la vez que esta condición de reflujo, y la solución resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se destiló a presión reducida para la concentración y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,14 g (3,24 mmol) de 3-(2-(metoximetoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno. (Rendimiento: 92 %)

60 ¹H RMN(CDCl₃): 7,231 (td, 1H, J = 7,2, 1,6Hz), 7,13~7,17 (m, 2H), 7,010 (td, 1H, J = 7,2, 0,8Hz), 6,847 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,677 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,396 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,578 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,235 (s, 2H), 4,408(ddd, 1H, J=10,4, 2,4, 1,2 Hz), 4,058 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,702 (m, 1H), 3,491 (s, 3H), 3,015 (dd, 1H, J = 15,2, 11,2Hz), 2,881 (ddd, 1H, J=15,2, 3,6, 1,6Hz), 1,447 (s, 3H), 1,426 (s, 3H).

65 ¹³C RMN(CDCl₃): 155,027, 151,925, 149,737, 130,100, 129,161, 128,933, 127,885, 127,229, 121,987, 116,912,

114,337, 114,066, 109,896, 108,692, 94,419, 75,557, 70,069, 56,135, 32,114, 30,721, 27,798, 27,511.

(4) Preparación de 3-(2-(hidroxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno

5 Se disolvió 7,05 g (20,0 mmol) del 3-(2-(metoximetoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno obtenido en (3) en 80 ml de isopropanol, se le añadió 0,3 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución resultante se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se destiló a presión reducida para la concentración y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,82 g (9,16 mol) de 3-(2-(hidroxi) fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno. (Rendimiento: 46 %)

10 ^1H RMN(CDCl_3): 7,11~7,16 (m, 2H), 6,933 (dt, 1H, J = 7,6, 1,2Hz), 6,848 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,759 (dd, 1H, J = 8,0, 0,8Hz), 6,676 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,398 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,578 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,059 (s, 1H), 4,434(ddd, 1H, J=10,4, 3,2, 2,0Hz), 4,087 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,607 (m, 1H), 3,037 (dd, 1H, J = 15,2, 10,8Hz), 2,904(ddd, 1H, J=15,2, 5,2, 1,6Hz), 1,449 (s, 3H), 1,431 (s, 3H).

15 ^{13}C RMN(CDCl_3): 153,405, 151,802, 149,721, 129,190, 128,943, 127,792, 127,617, 127,557, 121,128, 116,934, 115,417, 114,335, 109,935, 108,720, 75,659, 69,781, 32,202, 30,388, 27,732, 27,490.

20 (5) Preparación de 3-(2-hidroxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno

25 Se puso 2,82 g (9,16 mol) del 3-(2-(hidroxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno obtenido en (4) en 100 ml de un recipiente a presión, y se disolvió bien añadiendo 20 ml de etanol, y luego la solución se agitó vigorosamente bajo hidrógeno a 2 atm durante 15 horas mientras se mezclaba 100 mg de Pd/C al 10 %. La solución de reacción se filtró para retirar el catalizador, se destiló a presión reducida para la concentración y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,78 g (8,97 mmol) de 3-(2-hidroxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 2). (Rendimiento = 98 %)

30 ^1H RMN(CDCl_3): 7,218 (t, 1H, J=7,6Hz), 6,842 (d, 1H, 8,4 Hz), 6,813 (d, 1H, 7,6Hz), 6,751 (dd, 1H, J = 7,6, 2,0Hz), 6,652 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,419 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,330 (s, 1H), 4,366(ddd, 1H, J=10,4, 3,6, 0,4Hz), 3,936 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,128 (m, 1H), 2,903 (d, 2H, J=8,4Hz), 2,667 (m, 2H), 1,794 (t, 2H, J=7,2Hz), 1,361 (s, 3H), 1,338 (s, 3H).

^{13}C RMN(CDCl_3): 155,875, 152,714, 151,978, 143,459, 129,903, 127,478, 119,797, 114,227, 113,953, 112,644, 109,480, 109,428, 74,053, 70,774, 38,666, 32,296, 32,034, 26,880, 26,222, 17,116.

35 Ejemplo 2: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 3)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

40 Se añadió 45 ml de una solución de LDA 1,0 M en THF a un matraz redondo de 3 bocas mientras se mantenía bajo atmósfera de nitrógeno, y el matraz se enfrió en un baño de hielo seco-acetona a -78 °C. Se disolvió 8,10 g (30,0 mmol) del (2-benciloxi-4-metilfenilo) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 5 en 150 ml de THF, y la solución resultante se añadió lentamente a la solución de LDA 1,0 M en THF preparada previamente durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se añadió lentamente una solución obtenida disolviendo 9,24 g (30,0 mmol) del 5-benzoiloxi-2,2-dimetil-6-formil-2H-1-benzopirano preparado en el Ejemplo de preparación 3 en 20 ml de THF a la solución de reacción previamente preparada durante 30 minutos, y luego se agitó durante 30 minutos. El matraz redondo se separó del baño de acetona con hielo seco y se dejó reposar para calentar lentamente la solución de reacción a 0°C. En este estado, se le añadió 100 ml de salmuera y la solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y luego la capa acuosa se extrajo adicionalmente usando 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica así extraída con acetato de etilo se combinó con la capa orgánica separada previamente, y la mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se destiló a presión reducida para la concentración. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5,79 g (12,70 mmol) de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo. (Rendimiento: 42,3 %)

55 ^1H RMN(CDCl_3): 7,879 (s, 1H), 7,26~7,36 (m, 5H), 6,932 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,806 (s, 1H), 6,712 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,680 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,585 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,183 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,701 (s, 1H), 5,533 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,037 (s, 2H), 3,696 (s, 3H), 2,345 (s, 3H), 1,392 (s, 6H).

60 ^{13}C RMN(CDCl_3): 168,893, 156,193, 154,704, 150,259, 139,893, 136,992, 135,674, 130,963, 130,160, 128,842, 128,721, 127,668, 126,965, 122,024, 121,948, 116,543, 114,971, 113,332, 109,470, 109,040, 76,115, 70,023, 52,253, 27,872, 21,790.

65 (2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

Se disolvió 4,56 g (10,0 mmol) de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de

metilo en 20 ml de THF, se le añadió 60 ml de una solución de LiBH₄ 1,0 M en THF, y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que la solución de reacción se enfrió en un baño de hielo, se le añadió lentamente 50 ml de HCl 1 N, y luego se realizó la extracción usando 100 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio anhidro, se destiló a presión reducida para la concentración, y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,35 g (5,47 mmol) de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol. (Rendimiento: 54,7 %)

¹H RMN(CDCl₃): 7,687(a, 1H), 7,33~7,43 (m, 5H), 7,158 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,845 (s, 1H), 6,807 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,737 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,707 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,309 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,562 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,105 (s, 2H), 3,845 (dd, 1H, J = 10,8, 3,6Hz), 3,737 (dd, 1H, J = 10,8, 2,8Hz), 3,323 (m, 1H), 3,118 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,702 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,360 (s, 3H), 1,431 (s, 3H), 1,410 (s, 3H).

¹³C RMN(CDCl₃): 155,793, 152,415, 150,979, 137,841, 136,457, 130,688, 128,734, 128,596, 128,429, 128,333, 128,231, 127,633, 121,824, 118,070, 117,591, 113,116, 110,289, 108,436, 75,478, 70,517, 63,463, 42,569, 30,581, 27,910, 27,575, 21,394.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

Se añadió 0,995 g (3,80 mmol) de trifenilfosfina (Ph₃P) a una solución obtenida disolviendo 1,57 g (3,65 mmol) del 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en 10 ml de THF, y la solución resultante se calentó a reflujo lento de THF. Se añadió lentamente una solución de 3,9 ml de un azodicarboxilato de dietilo 1,0 M (DEAD) en tolueno mientras se mantenía el estado, y la solución resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se destiló a presión reducida para la concentración y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,31 g (3,17 mmol) de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno. (Rendimiento: 86,8 %)

¹H RMN(CDCl₃): 7,32~7,45 (m, 5H), 7,052 (d, 1H, J=7,2Hz), 6,838 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,811 (s, 1H), 6,796 (d, 1H, J=7,2Hz), 6,666 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,384 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,567 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,116 (s, 2H), 4,394(ddd, 1H, J=10,0, 3,2, 2,0Hz), 4,059 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,717 (m, 1H), 2,991 (dd, 1H, J = 14,0, 6,8Hz), 2,894 (dd, 1H, J = 14,0, 5,2Hz), 2,348 (s, 3H), 1,446 (s, 3H), 1,432 (s, 3H).

¹³C RMN(CDCl₃): 156,291, 151,838, 149,853, 137,757, 137,128, 129,167, 128,775, 128,592, 127,814, 127,112, 126,958, 121,666, 116,989, 114,446, 112,924, 109,849, 108,577, 75,527, 70,115, 70,065, 31,587, 30,704, 27,784, 27,594, 21,426.

(4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

Se puso 4,12 g (10,0 mol) del 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en 100 ml de un recipiente a presión, y se disolvió bien añadiendo 50 ml de etanol, y luego la solución se agitó vigorosamente bajo hidrógeno a 5 atm y temperatura ambiente durante 25 horas mientras se mezclaba 150 mg de Pd/C al 5 %. La solución de reacción se filtró para retirar el catalizador, se destiló a presión reducida para la concentración y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,67 g (8,23 mmol) de 3-(2-hidroxi-4-metilfenil)-8,8 dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 3). (Rendimiento = 82 %)

¹H RMN(CDCl₃): 7,017 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,850 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,755 (dd, 1H, J = 7,6, 0,4Hz), 6,593 (d, 1H, J=0,4Hz), 6,407 (d, 1H, J=8,0Hz), 4,931 (s, 1H), 4,422(ddd, 1H, J=10,4, 3,6, 2,0Hz), 4,058 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,556 (m, 1H), 3,044 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,890(ddd, 1H, J=15,6, 5,2, 2,0Hz), 2,657 (m, 2H, J = 6,8, 2,4Hz), 2,294 (s, 3H), 1,809 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,351 (s, 3H), 1,337 (s, 3H).

¹³C RMN(CDCl₃): 153,271, 152,801, 152,130, 137,818, 127,458, 127,414, 124,618, 121,826, 116,214, 112,830, 109,315, 109,274, 73,743, 69,904, 32,337, 32,050, 30,577, 26,807, 26,408, 20,920, 17,132.

Ejemplo 3: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-etilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 4)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-etilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

El 2-(2-benciloxi-4-etilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2 benciloxi-4-etilfenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 6 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,889 (s, 1H), 7,26~7,36 (m, 5H), 6,957 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,882 (s, 1H), 6,740 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,657 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,589 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,170 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,789 (s, 1H), 5,534 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,045 (s, 2H), 3,696 (s, 3H), 2,645 (c, 2H, J=7,6Hz), 1,391 (s, 6H), 1,233 (t, 3H, J=7,6Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 168,965, 156,246, 154,681, 150,298, 146,182, 137,036, 135,651, 131,006, 130,842, 130,202,

128,874, 128,272, 127,674, 126,938, 122,123, 120,702, 116,555, 115,022, 112,147, 109,477, 109,025, 76,132, 70,033, 52,294, 28,988, 27,880, 15,164.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-etilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

5 El 2-(2-benciloxi-4-etilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-etilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

10 ¹H RMN(CDCl₃): 7,33~7,45 (m, 5H), 7,198 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,875 (s, 1H), 6,841 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,749 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,717 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,321 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,568 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,125 (s, 2H), 3,852 (dd, 1H, J = 10,8, 3,6Hz), 3,733 (dd, 1H, J = 10,8, 2,8Hz), 3,328 (m, 1H), 3,132 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,712 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,662 (c, 2H, J=4,4Hz), 1,441 (s, 3H), 1,417 (s, 3H), 1,263 (t, 3H, J=4,4 Hz)

15 ¹³C RMN(CDCl₃): 155,799, 152,370, 150,984, 144,227, 136,439, 130,670, 128,711, 128,653, 128,578, 128,355, 128,217, 127,661, 120,499, 118,115, 117,587, 111,897, 110,281, 108,412, 75,465, 70,476, 63,352, 42,565, 30,497, 28,755, 27,899, 27,538, 15,477.

20 (3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-etilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-benciloxi-4-etilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-etilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

25 ¹H RMN(CDCl₃): 7,32~7,45 (m, 5H), 7,081 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,82~6,86 (m, 3H), 6,663 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,384 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,568 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,128 (s, 2H), 4,402 (m, 1H), 4,062 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,724 (m, 1H), 2,997 (dd, 1H, J = 15,6, 10,2Hz), 2,890 (dd, 1H, J = 15,6, 3,2Hz), 2,642 (c, 2H, J=6,8Hz), 1,446 (s, 3H), 1,431 (s, 3H), 1,246 (t, 3H, J=6,8Hz).

30 ¹³C RMN(CDCl₃): 156,322, 151,802, 149,827, 144,159, 137,124, 129,167, 128,791, 128,578, 127,807, 127,150, 127,069, 120,340, 116,970, 114,463, 111,727, 109,835, 108,551, 75,526, 70,103, 70,036, 31,571, 30,686, 28,799, 27,772, 27,566, 15,474.

35 (4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-etilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-hidroxi-4-etilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 4) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-etilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

45 ¹H RMN(CDCl₃): 7,054 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,860 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,789 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,616 (s, 1H), 6,421 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,097 (s, 1H), 4,443 (m, 1H), 4,069 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,567 (m, 1H), 3,059 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,901 (m, 1H), 2,596 (c, 2H, J=6,8Hz), 1,802 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,809 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,362 (s, 3H), 1,347 (s, 3H), 1,231 (t, 3H, J=6,8Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 153,373, 152,716, 152,102, 144,205, 127,472, 127,415, 124,773, 120,499, 114,963, 112,898, 109,310, 109,248, 73,795, 69,897, 32,308, 32,054, 30,532, 28,276, 26,784, 26,374, 17,120, 15,308.

50 Ejemplo 4: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-propilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 5)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-propilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

55 El 2-(2-benciloxi-4-propilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2-benciloxi-4-propilfenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 7 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

60 ¹H RMN(CDCl₃): 7,902 (s, 1H), 7,26~7,36 (m, 5H), 6,952 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,803 (s, 1H), 6,719 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,636 (d, 1H, J=8,8Hz), 6,589 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,156 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,835 (s, 1H), 5,531 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,041 (s, 2H), 3,699 (s, 3H), 2,578 (t, 2H, J=7,2Hz), 1,641 (m, 2H, J=7,2Hz), 1,392 (s, 6H), 0,920 (t, 3H, J=7,2Hz).

65 ¹³C RMN(CDCl₃): 169,056, 156,132, 154,677, 150,477, 144,567, 137,010, 135,689, 130,894, 130,144, 128,652, 128,542, 128,368, 127,617, 126,983, 122,191, 121,353, 116,536, 115,058, 112,732, 109,488, 108,916, 76,091, 69,985, 52,257, 38,120, 27,833, 24,166, 13,678.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-propilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

El 2-(2-benciloxi-4-propilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-propilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,721 (s, 1H), 7,33~7,45 (m, 5H), 7,189 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,859 (s, 1H), 6,824 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,761 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,715 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,329 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,575 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,126 (s, 2H), 3,858 (m, 1H), 3,743 (m, 1H), 3,339 (m, 1H), 3,132 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,728 (dd, 1H, J = 14,0, 4,4Hz), 2,605 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,676 (m, 2H, J=7,6Hz), 1,450 (s, 3H), 1,429 (s, 3H), 0,982 (t, 3H, J=7,2 Hz)

¹³C RMN(CDCl₃): 155,670, 152,304, 150,940, 142,630, 136,425, 130,674, 128,675, 128,583, 128,564, 128,192, 128,173, 127,629, 121,125, 118,119, 117,563, 112,389, 110,255, 108,386, 75,452, 70,407, 63,289, 42,432, 37,925, 30,462, 27,859, 27,512, 24,455, 13,840.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-propilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-benciloxi-4-propilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-propilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

¹H RMN(CDCl₃): 7,32~7,47 (m, 5H), 7,088 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,869 (d, 1H, J=8,0Hz), 8,833 (s, 1H), 6,820 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,695 (d, 1H, J=10,4Hz), 6,409 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,589 (d, 1H, J=10,4Hz), 5,142 (s, 2H), 4,421 (m, 1H), 4,079 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,743 (m, 1H), 3,008 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,914 (m, 1H, J = 15,6, 3,2Hz), 2,595 (t, 2H, J=7,2Hz), 1,668 (m, 2H, J=7,2Hz), 1,469 (s, 3H), 1,454 (s, 3H), 0,980 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 156,250, 151,832, 149,850, 142,593, 137,148, 129,164, 128,756, 128,563, 127,790, 127,144, 127,031, 127,031, 121,034, 116,993, 114,471, 112,342, 109,836, 108,556, 75,509, 70,122, 70,070, 38,008, 31,627, 30,718, 27,785, 27,583, 24,437, 13,858.

(4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-propilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-hidroxi-4-propilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 5) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-propilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

¹H RMN(CDCl₃): 7,029 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,842 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,755 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,597 (s, 1H), 6,390 (d, 1H, J=8,4Hz), 4,804 (s, 1H), 4,423 (m, 1H, J = 10,4, 2,4Hz), 4,046 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,537 (m, 1H), 3,042 (dd, 1H, J=15,6, 11,2 Hz), 2,886 (m, 1H), 2,652 (m, 2H), 2,518 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,781 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,612 (m, 2H, J=7,2Hz), 1,338 (s, 3H), 1,323 (s, 3H), 0,947 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 153,296, 152,802, 152,143, 142,679, 127,463, 127,331, 124,838, 121,188, 115,572, 112,888, 109,322, 109,286, 73,749, 69,933, 37,502, 32,366, 32,149, 30,605, 26,809, 26,411, 24,276, 17,141, 13,846.

Ejemplo 5: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10 hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 6)

El 3-(2-hidroxi-4-isopropilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 6) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-isopropil-fenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,058 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,853 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,812 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2Hz), 6,641 (d, 1H, J=1,2 Hz), 6,408(d, 1H, J=8,0Hz), 4,973 (s, 1H), 4,444 (m, 1H, J=10,4, 3,2, 2,0 Hz), 4,060(t, 1H, J=10,4Hz), 3,552 (m, 1H), 3,056 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,892 (m, 1H, J=15,6, 5,2, 1,6Hz), 2,859 (m, 1H, J=6,8Hz), 2,668 (m, 2H), 1,794 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,352 (s, 3H), 1,337 (s, 3H), 1,235 (d, 6H, J=6,8Hz).

¹³C RMN(CDCl₃):153,331, 152,780, 152,123, 148,947, 127,471, 127,408, 124,870, 119,166, 113,559, 112,857, 109,310, 109,268, 73,751, 69,902, 33,597, 32,334, 32,124, 30,566, 26,813, 26,395, 23,853, 17,139.

Ejemplo 6: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-butil)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 7)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) acrilato de metilo

El 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2-benciloxi-4-butilfenil) acetato de metilo preparado en el

¹H RMN(CDCl₃): 7,879 (s, 1H), 7,26~7,36 (m, 5H), 6,934 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,791 (s, 1H), 6,711 (d, 1H, J=7,6Hz), 6,631 (d, 1H, J=8,8Hz), 6,572 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,151 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,835 (s, 1H), 5,525 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,026 (s, 2H), 3,692 (s, 3H), 2,585 (t, 2H, J=7,2Hz), 1,579 (m, 2H), 1,381 (s, 6H), 1,325 (m, 2H), 0,909 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 169,031, 156,107, 154,715, 150,380, 144,868, 136,989, 135,667, 130,929, 130,174, 128,689, 128,451, 128,387, 127,656, 127,037, 122,061, 121,309, 116,561, 114,980, 112,704, 109,546, 108,977, 76,146, 70,034, 52,285, 35,796, 33,226, 27,857, 22,300, 14,054.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) propan-1-ol

El 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) acrilato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,422(a, 1H), 7,33~7,45 (m, 5H), 7,161 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,827 (s, 1H), 6,797 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,723 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,697 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,296 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,547 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,101 (s, 2H), 3,837 (m, 1H), 3,718 (m, 1H), 3,295 (m, 1H), 3,107 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,689 (dd, 1H, J = 14,0, 4,4Hz), 2,591 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,588 (m, 2H, J=7,6Hz), 1,417 (s, 3H), 1,394 (s, 3H), 1,350 (m, 2H), 0,930 (t, 3H, J=7,2 Hz)

¹³C RMN(CDCl₃): 155,716, 152,389, 151,010, 142,936, 136,424, 130,671, 128,723, 128,581, 128,275, 128,231, 127,680, 121,140, 118,095, 117,604, 112,428, 110,294, 108,422, 75,476, 70,476, 63,366, 42,697, 35,576, 33,545, 30,468, 27,915, 27,551, 22,360, 13,952.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-butilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno

El 3-(2-benciloxi-4-butilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-butilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-il) propan-1-ol.

¹H RMN(CDCl₃): 7,32~7,45 (m, 5H), 7,064 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,837 (d, 1H, J=8,0Hz), 8,808 (s, 1H), 6,798 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,667 (d, 1H, J=10,4Hz), 6,381 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,567 (d, 1H, J=10,4Hz), 5,124 (s, 2H), 4,402 (m, 1H), 4,057 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,728 (m, 1H), 2,996 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,885 (m, 1H, J = 15,6, 3,2Hz), 2,595 (t, 2H, J=7,2Hz), 1,599 (m, 2H, J=7,2Hz), 1,446 (s, 3H), 1,431 (s, 3H), 1,380 (m, 2H), 0,941 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 156,222, 151,797, 149,827, 142,813, 137,127, 129,165, 128,773, 128,563, 127,787, 127,146, 127,060, 127,028, 120,952, 116,973, 114,480, 112,247, 109,829, 108,540, 75,517, 70,112, 70,017, 35,609, 33,538, 31,573, 30,693, 27,772, 27,561, 22,368, 13,948.

(4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-butilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno

El 3-(2-hidroxi-4-butilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 7) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-butilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-butilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno.

¹H RMN(CDCl₃): 7,033 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,851 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,761 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,596 (s, 1H), 6,407 (d, 1H, J=8,4Hz), 4,904 (s, 1H), 4,434 (m, 1H, J = 10,4, 2,4Hz), 4,056 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,538 (m, 1H), 3,051 (dd, 1H, J=15,6, 11,2 Hz), 2,892 (m, 1H), 2,667 (m, 2H), 2,546 (t, 2H, J=7,6Hz), 1,792 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,599 (m, 2H, J=7,2Hz), 1,375 (m, 2H), 1,351 (s, 3H), 1,336 (s, 3H), 0,939 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 153,256, 152,765, 152,114, 142,906, 127,463, 127,331, 124,724, 121,142, 115,492, 112,866, 109,302, 109,253, 73,751, 69,910, 35,084, 33,380, 32,321, 32,085, 30,565, 26,805, 26,387, 22,351, 17,131, 13,932.

Ejemplo 7: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-n-pentilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 8)

El 3-(2-hidroxi-4-n-pentilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 8) se obtuvo de la

misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-n-pentilfenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

5 ^1H RMN(CDCl_3): 7,033 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,850 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,761 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2Hz), 6,598 (d, 1H, J=1,2Hz), 6,404 (d, 1H, J=8,0Hz), 4,898 (s, 1H), 4,436 (m, 1H, J=10,4, 3,2, 2,0Hz), 4,054 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,551 (m, 1H), 3,048 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,906 (m, 1H, J=15,6, 5,2, 1,6Hz), 2,664 (m, 2H), 2,536 (t, 2H, J=4,4H), 1,790 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,599 (m, 2H), 1,35 (m, 4H), 1,348 (s, 3H), 1,333 (s, 3H), 0,908 (t, 3H, J=7,4Hz).

10 ^{13}C RMN(CDCl_3): 153,255, 152,794, 152,125, 142,957, 127,457, 127,344, 124,740, 121,145, 115,485, 115,485, 112,842, 109,258, 73,726, 69,913, 35,383, 32,934, 32,483, 32,333, 32,103, 30,935, 30,581, 26,811, 26,399, 22,519, 17,134, 14,010.

Ejemplo 8: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-(2-metoxietil)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 9)

15 El 3-(2-hidroxi-4-(2-metoxietil)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 9) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-(2-metoxietil)fenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

20 ^1H RMN(CDCl_3): 7,043 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,843 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,773 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,636 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,398(d, 1H, J=8,0Hz), 5,762 (s, 1H), 4,416 (m, 1H, J=10,4, 2,4 Hz), 4,035(t, 1H, J=10,4Hz), 3,647 (t, 2H, J=6,8 Hz) 3,549(m, 1H), 3,391 (s, 3H), 3,033(dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,864 (m, 1H, J=15,6, 5,2, 1,6Hz), 2,831 (t, 2H, J=6,8 Hz) 2,654(m, 2H), 1,783 (t, 2H, J=6,8H), 1,343 (s, 3H), 1,328 (s, 3H).

25 ^{13}C RMN(CDCl_3): 153,701, 152,748, 152,100, 138,669, 127, 490, 127,449, 125,554, 121,052, 115,967, 112,828, 109,283, 109,227, 73,716, 73,396, 69,838, 58,624, 35,501, 32,294, 32,062, 30,413, 26,787, 26,381, 17,111.

Ejemplo 9: Síntesis de 3-(2-hidroxi-3,4-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 10)

30 El 3-(2-hidroxi-3,4-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 10) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-3,4-dimetilfenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

35 ^1H RMN(CDCl_3): 6,901 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,857 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,790 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,411 (d, 1H, J=8,4Hz), 4,834 (s, 1H), 4,430 (m, 1H, J=10,0, 3,2, 2,0 Hz), 4,051(t, 1H, J=10,0Hz), 3,543 (m, 1H), 3,036 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,896 (m, 1H, J=15,6, 5,2, 2,0Hz), 2,672 (m, 2H), 2,297 (s, 3H), 2,199 (s, 3H), 1,798 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,357 (s, 3H), 1,344 (s, 3H).

40 ^{13}C RMN(CDCl_3): 152,849, 152,105, 151,536, 136,143, 127,431, 124,846, 124,061, 122,329, 121,519, 112,767, 109,275, 73,652, 69,998, 32,353, 32,311, 30,781, 26,811, 26,404, 20,154, 17,124, 11,743.

Ejemplo 10: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 11)

45 (1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

50 El 2-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el 2-benciloxi-4,5-dimetilfenilo acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 9 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

55 ^1H RMN(CDCl_3): 7,894 (s, 1H), 7,26~7,36 (m, 5H), 6,795 (s, 1H), 6,766 (s, 1H), 6,677 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,591 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,161 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,512 (d, 1H, J=10,0Hz), 4,994 (s, 2H), 3,680 (s, 3H), 2,223 (s, 3H), 2,072 (s, 3H), 1,375 (s, 6H).

^{13}C RMN(CDCl_3): 169,257, 154,688, 154,284, 150,592, 137,994, 137,204, 135,640, 131,947, 130,210, 129,084, 128,604, 128,387, 128,339, 127,573, 126,895, 122,056, 116,624, 115,140, 114,154, 109,504, 108,956, 76,039, 70,161, 52,294, 27,830, 27,781, 20,240, 18,763.

60 (2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

65 El 2-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,30~7,43 (m, 5H), 6,999 (s, 1H), 6,792 (s, 1H), 6,721 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,699 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,293 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,528 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,054 (s, 2H), 3,800 (dd, 1H, J = 11,2, 3,6Hz), 3,691 (dd, 1H, J = 11,2, 2,8Hz), 3,249 (m, 1H), 3,090 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,668 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,232 (s, 3H), 2,188 (s, 3H), 1,406 (s, 3H), 1,385 (s, 3H).

5 ¹³C RMN(CDCl₃): 153,764, 152,283, 150,928, 136,498, 135,796, 130,637, 129,835, 128,952, 128,661, 128,528, 128,448, 128,142, 127,587, 118,246, 117,584, 113,911, 110,276, 108,349, 75,432, 70,689, 63,407, 42,833, 30,722, 27,840, 27,480, 19,817, 18,873.

10 (3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno

El 3-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

15 ¹H RMN(CDCl₃): 7,32~7,45 (m, 5H), 6,935 (s, 1H), 6,857 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,810 (s, 1H), 6,697 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,407 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,591 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,115 (s, 2H), 4,414 (m, 1H, J=10,0, 3,2, 2,0Hz), 4,060 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,721 (m, 1H), 3,028 (dd, 1H, J = 14,0, 6,8Hz), 2,877 (dd, 1H, J = 14,0, 5,2Hz), 2,272 (s, 3H), 2,229 (s, 3H), 1,470 (s, 3H), 1,455 (s, 3H).

20 ¹³C RMN(CDCl₃): 154,383, 151,764, 149,792, 137,275, 135,831, 129,162, 128,772, 128,742, 128,544, 128,519, 127,727, 127,064, 126,960, 116,982, 114,536, 113,786, 109,823, 108,514, 75,504, 70,246, 70,192, 31,530, 30,793, 27,746, 27,536, 19,883, 18,973.

25 (4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno

El 3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 11) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4,5-dimetilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-f] cromeno.

30 ¹H RMN(CDCl₃): 6,886 (s, 1H), 6,857 (d, 1H, J=4,8Hz), 6,579 (s, 1H), 6,418 (d, 1H, J=4,8Hz), 4,965 (s, 1H), 4,433 (dd, 1H, J=6,0Hz), 4,053 (t, 1H, J=6,0Hz), 3,534 (m, 1H), 3,067 (dd, 1H, J = 8,8, 6,8Hz), 2,873(ddd, 1H, J=8,8, 2,4, 0,8Hz), 2,680 (m, 2H), 2,203 (s, 6H), 1,803 (t, 2H, J=4,0Hz), 1,364 (s, 3H), 1,348 (s, 3H).

35 ¹³C RMN(CDCl₃): 152,711, 152,083, 151,311, 135,979, 128,741, 128,608, 127,462, 124,557, 116,894, 112,952, 109,284, 109,207, 73,761, 69,985, 32,239, 32,018, 30,643, 26,781, 26,368, 19,374, 18,905, 17,122.

40 Ejemplo 11: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 12)

El 3-(2-hidroxi-4-fluorofenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 12) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-fluorofenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

45 ¹H RMN(CDCl₃): 7,045 (dd, 1H, J = 8,8, 6,6Hz), 6,834 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,620 (m, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 6,501 (dd, 1H, J = 9,6, 2,4Hz), 6,396 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,400 (s, 1H), 4,379 (m, 1H, J=10,0, 3,2, 2,0Hz), 4,039 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,523 (m, 1H), 2,997 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,892 (m, 1H, J=15,6, 5,2, 2,0Hz), 2,642 (m, 2H), 1,777 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,335 (s, 3H), 1,321 (s, 3H).

50 ¹³C RMN(CDCl₃): 163,144, 160,705, 154,402, 152,812, 152,061, 128,471, 127,447, 123,663, 112,574, 109,401, 107,644, 103,157, 73,880, 69,704, 32,297, 31,821, 30,520, 26,784, 26,390, 17,103.

55 Ejemplo 12: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-clorofenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 13)

El 3-(2-hidroxi-4-clorofenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-f] cromeno (compuesto 13) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-clorofenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

60 ¹H RMN(CDCl₃): 7,026 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,888 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 6,832 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,759 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,397 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,256 (s, 1H), 4,375 (m, 1H, J=10,0, 3,2, 2,0Hz), 4,047 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,532 (m, 1H), 2,988 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,848 (m, 1H, J=15,6, 5,2, 2,0Hz), 2,637 (m, 2H), 1,775 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,333 (s, 3H), 1,320 (s, 3H).

65

¹³C RMN(CDCl₃): 154,027, 152,821, 152,035, 132,695, 128,594, 127,445, 126,551, 121,205, 115,699, 112,435, 109,442, 109,408, 73,892, 69,487, 32,274, 31,905, 30,318, 26,776, 26,393, 17,093.

5 Ejemplo 13: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 14)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

10 El 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2-benciloxi-4-metoxifenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 10 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

15 ¹H RMN(CDCl₃): 7,875 (s, 1H), 7,24~7,36 (m, 5H), 6,958 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,697 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,598 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,551 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,426 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 6,195 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,783(s, H), 5,536 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,030 (s, 2H), 3,777 (s, 3H), 3,700 (s, 3H), 1,395 (s, 6H).

20 ¹³C RMN(CDCl₃): 169,002, 160,933, 157,315, 154,665, 150,202, 136,701, 135,651, 131,736, 130,213, 128,726, 128,489, 128,440, 127,733, 126,958, 117,352, 116,537, 114,996, 109,468, 109,063, 105,279, 100,143, 76,114, 70,097, 55,259, 52,262, 27,855.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

25 El 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

30 ¹H RMN(CDCl₃): 7,617 (s, 1H), 7,33~7,42 (m, 5H), 7,150 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,725 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,680 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,582 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,488 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,294 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,550 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,075 (s, 2H), 3,820 (m, 1H), 3,787 (s, 3H), 3,719 (m, 1H), 3,292 (m, 1H), 3,085 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,692 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,407 (m, 1H), 1,416 (s, 3H), 1,398 (s, 3H).

35 ¹³C RMN(CDCl₃): 159,512, 156,744, 152,398, 150,989, 136,245, 130,750, 128,848, 128,768, 128,648, 128,291, 127,616, 123,685, 118,015, 117,588, 110,284, 108,446, 104,573, 100,232, 75,508, 70,493, 63,479, 55,380, 42,052, 30,536, 27,905, 27,593.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

40 El 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

45 ¹H RMN(CDCl₃): 7,30~7,45 (m, 5H), 7,047 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,821 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,642 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,544 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,476 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 6,361 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,550 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,295 (s, 1H), 5,087 (s, 2H), 4,369 (m, 1H), 4,023 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,773 (s, 3H), 3,650 (m, 1H), 2,963 (dd, 1H, J = 15,6, 10,8Hz), 2,883 (dd, 1H, J = 15,6, 4,4Hz), 1,425 (s, 3H), 1,410 (s, 3H).

50 ¹³C RMN(CDCl₃): 159,505, 157,258, 151,862, 149,841, 136,860, 129,178, 128,834, 128,647, 127,913, 127,725, 127,152, 122,328, 116,978, 114,469, 109,857, 108,582, 104,588, 100,013, 75,558, 70,196, 70,088, 55,347, 31,315, 30,733, 27,795, 27,579.

(4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

55 El 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 14) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

60 ¹H RMN(CDCl₃): 7,022 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,837 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,488 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,388 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,364 (d, 1H, J=2,4Hz), 5,059 (s, 1H), 4,392 (m, 1H, J = 10,0, 2,0Hz), 4,024 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,768 (s, 3H), 3,488 (m, 1H), 3,017 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,875 (m, 1H, J=15,6, 6,8, 2,0Hz), 2,645 (m, 2H), 1,778 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,335 (s, 3H), 1,321 (s, 3H).

65 ¹³C RMN(CDCl₃): 159,257, 154,516, 152,772, 152,160, 128,184, 127,546, 120,182, 112,994, 109,394, 109,340, 105,957, 102,118, 73,917, 70,069, 55,340, 32,391, 31,811, 30,671, 26,833, 26,459, 17,187.

Ejemplo 14: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-etoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 15)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

5 El 2-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2-benciloxi-4-etoxifenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 11 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

10 ^1H RMN(CDCl_3): 7,842 (s, 1H), 7,24~7,36 (m, 5H), 6,937 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,699 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,578 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,548 (s, 1H), 6,411 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,193 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,719 (s, H), 5,532 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,016 (s, 2H), 3,994 (c, 2H, J=6,8Hz), 3,693 (s, 3H), 1,389 (s, 6H), 1,389 (t, 3H).

15 ^{13}C RMN(CDCl_3): 168,924, 160,391, 157,312, 154,649, 150,070, 136,734, 135,557, 131,731, 130,243, 128,734, 128,692, 128,438, 127,728, 126,969, 117,117, 116,553, 114,983, 109,481, 109,084, 105,879, 100,527, 76,126, 70,096, 63,462, 52,237, 27,863, 14,767.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

20 El 2-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

25 ^1H RMN(CDCl_3): 7,676 (s, 1H), 7,33~7,42 (m, 5H), 7,139 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,734 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,692 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,594 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,484 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,303 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,559 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,077 (s, 2H), 4,019 (c, 2H, J=7,2Hz), 3,826 (m, 1H), 3,729 (m, 1H), 3,291 (m, 1H), 3,096 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,696 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,457(a, 1H), 1,425 (s, 3H), 1,416 (t, 3H), 1,406 (s, 3H).

30 ^{13}C RMN(CDCl_3): 158,871, 156,742, 152,390, 150,988, 136,262, 130,727, 128,823, 128,744, 128,609, 128,261, 127,598, 123,504, 118,006, 117,584, 110,268, 108,422, 105,250, 100,663, 75,481, 70,479, 63,550, 63,495, 42,148, 30,525, 27,897, 27,584, 14,812.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

35 El 3-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2H-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

40 ^1H RMN(CDCl_3): 7,30~7,45 (m, 5H), 7,047 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,841 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,665 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,566 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,482 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 6,385 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,571 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,096 (s, 2H), 4,384 (m, 1H), 4,026 (c, 2H, J=6,8Hz), 4,009 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,661 (m, 1H), 2,980 (dd, 1H, J = 15,6, 10,8Hz), 2,878 (dd, 1H, J = 15,6, 4,4Hz), 1,446 (s, 3H), 1,430 (s, 3H), 1,411 (t, 3H, J=6,8Hz).

45 ^{13}C RMN(CDCl_3): 158,825, 157,218, 151,784, 149,811, 136,871, 129,153, 128,783, 128,598, 127,850, 127,652, 127,097, 122,093, 116,957, 114,469, 109,814, 108,531, 105,203, 100,385, 75,515, 70,183, 70,013, 63,462, 31,277, 30,706, 27,767, 27,549, 14,809.

50 (4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-etoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

55 El 3-(2-hidroxi-4-etoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 15) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-etoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

60 ^1H RMN(CDCl_3): 6,989 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,825 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,458 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,387 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,324 (d, 1H, J=2,4Hz), 5,355 (s, 1H), 4,386 (m, 1H, J=10,4, 3,2, 2,0Hz), 4,007 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,954 (c, 2H, J=7,2Hz), 3,484 (m, 1H), 3,006 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,852 (m, 1H, J=15,6, 4,8, 1,6Hz), 2,641 (m, 2H), 1,770 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,378 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,331 (s, 3H), 1,316 (s, 3H).

^{13}C RMN(CDCl_3): 158,552, 154,340, 152,719, 152,091, 128,075, 127,465, 119,882, 112,909, 109,305, 109,248, 106,572, 102,504, 73,798, 70,018, 63,450, 32,311, 31,749, 30,614, 26,776, 26,390, 17,116, 14,781.

65

Ejemplo 15: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-propoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 16)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

5 El 2-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2-benciloxi-4-propoxifenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 12 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

10 ^1H RMN(CDCl_3): 7,816 (s, 1H), 7,24~7,36 (m, 5H), 6,928 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,705 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,562 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 6,552 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$), 6,408 (dd, 1H, $J=8,4, 2,0\text{Hz}$), 6,195 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 5,599(a, H), 5,526 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 5,012 (s, 2H), 3,880 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,687 (s, 3H), 1,785 (m, 2H), 1,385 (s, 6H), 1,024 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$).

15 ^{13}C RMN(CDCl_3): 169,032, 160,423, 157,356, 154,638, 150,111, 136,730, 135,529, 131,711, 130,229, 128,714, 128,632, 128,426, 127,724, 126,989, 117,177, 116,564, 114,994, 109,488, 109,066, 105,932, 100,492, 76,117, 70,086, 69,489, 52,236, 27,857, 22,534, 10,495.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

20 El 2-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

25 ^1H RMN(CDCl_3): 7,401(a, 1H), 7,33~7,42 (m, 5H), 7,128 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,722 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 6,682 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,595 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 6,480 (dd, 1H, $J=8,0, 2,4\text{Hz}$), 6,291 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 5,548 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 5,070 (s, 2H), 3,899 (t, 2H, $J=6,8\text{Hz}$), 3,816 (m, 1H), 3,706 (m, 1H), 3,282 (m, 1H), 3,085 (dd, 1H, $J=14,0, 10,4\text{Hz}$), 2,687 (dd, 1H, $J=14,0, 4,0\text{Hz}$), 2,432(a, 1H), 1,798 (2H, m), 1,415 (s, 3H), 1,396 (s, 3H), 1,035 (t, 3H).

30 ^{13}C RMN(CDCl_3): 159,071, 156,734, 152,376, 150,986, 136,252, 130,727, 128,818, 128,740, 128,600, 128,264, 127,621, 123,437, 118,025, 117,586, 110,267, 108,415, 105,290, 100,625, 75,480, 70,480, 69,615, 63,494, 42,178, 30,515, 27,895, 27,571, 22,555, 10,529.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

35 El 3-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

40 ^1H RMN(CDCl_3): 7,30~7,45 (m, 5H), 7,045 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,834 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,664 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 6,575 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$), 6,498 (dd, 1H, $J=8,4, 2,0\text{Hz}$), 6,380 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 5,562 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 5,097 (s, 2H), 4,376 (m, 1H), 4,0346 (t, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 3,899 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,663 (m, 1H), 2,982 (dd, 1H, $J=15,6, 10,8\text{Hz}$), 2,874 (dd, 1H, $J=15,6, 4,4\text{Hz}$), 1,785 (m, 2H), 1,444 (s, 3H), 1,429 (s, 3H), 1,041 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$).

45 ^{13}C RMN(CDCl_3): 159,044, 157,236, 151,790, 149,823, 136,889, 128,784, 128,598, 127,855, 127,647, 127,124, 122,042, 116,967, 114,482, 109,821, 108,532, 105,286, 100,380, 75,523, 70,199, 70,036, 69,553, 31,287, 30,720, 27,773, 27,560, 22,549, 10,525.

50 (4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-propoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

55 El 3-(2-hidroxi-4-propoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 16) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-propoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

60 ^1H RMN(CDCl_3): 6,976 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,817 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,452 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0\text{Hz}$), 6,392 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,316 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$), 5,600 (s, 1H), 4,380 (d, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 4,000 (t, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 3,812 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,488 (m, 1H), 2,997 (dd, 1H, $J=15,6, 11,2\text{Hz}$), 2,837 (dd, 1H, $J=15,6, 4,4\text{Hz}$), 2,640 (m, 2H), 1,782 (t, 2H, $J=6,8\text{Hz}$), 1,765 (m, 2H), 1,329 (s, 3H), 1,314 (s, 3H), 0,994 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$).

^{13}C RMN(CDCl_3): 158,678, 154,412, 152,596, 152,054, 128,015, 127,483, 119,827, 113,016, 109,299, 109,226, 106,588, 102,460, 73,888, 70,014, 69,537, 32,287, 31,702, 30,552, 26,728, 26,349, 22,453, 17,096, 10,458.

65

Ejemplo 16: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-isopropoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 17)

El 3-(2-hidroxi-4-isopropoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 17) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-isopropoxifenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,000 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,845 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,472 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,404 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,344(d, 1H, J=2,4Hz), 5,333 (s, 1H), 4,450 (m, 1H, J=6,0Hz), 4,409 (m, 1H, J=10,4, 3,2, 2,0Hz), 4,026 (t, 1H, J=10,4Hz), 3,498 (m, 1H), 3,026 (dd, 1H, J = 15,2, 11,2Hz), 2,871 (m, 1H, J=15,2, 4,8, 1,6Hz), 2,669 (m, 2H), 1,789 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,378 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,349 (s, 3H), 1,331 (s, 3H), 1,324 (d, 6H, J=6,0Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 157,519, 154,443, 152,755, 152,116, 128,071, 127,463, 119,886, 112,931, 109,311, 109,266, 107,931, 103,837, 73,778, 70,102, 70,044, 32,349, 31,818, 30,655, 26,787, 26,401, 22,044, 17,128.

Ejemplo 17: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-butoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 18)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

El 2-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(1), excepto que se usó el (2-benciloxi-4-butoxifenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 13 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,836 (s, 1H), 7,24~7,36 (m, 5H), 6,928 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,698 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,577 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,546 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,407 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 6,188 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,726(a, H), 5,523 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,010 (s, 2H), 3,918 (t, 2H, J=6,4Hz), 3,683 (s, 3H), 1,752 (m, 2H), 1,468 (m, 2H), 1,383 (s, 6H), 0,986 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 169,062, 160,539, 157,338, 154,664, 150,278, 136,737, 135,556, 131,694, 130,196, 128,667, 128,450, 128,405, 127,968, 126,968, 117,138, 116,575, 115,049, 109,499, 109,022, 105,911, 100,487, 76,090, 70,061, 67,676, 52,223, 31,263, 28,050, 19,191, 13,802.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

El 2-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

¹H RMN(CDCl₃): 7,401(a, 1H), 7,33~7,42 (m, 5H), 7,128 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,723 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,682 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,588 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,479 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,291 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,547 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,068 (s, 2H), 3,940 (t, 2H, J=6,8Hz), 3,814 (m, 1H), 3,704 (m, 1H), 3,280 (m, 1H), 3,084 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,681 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,43(a, 1H), 1,767 (2H, m), 1,489(m, 2H), 1,415(s, 3H), 1,396 (s, 3H), 0,977 (t, 3H).

¹³C RMN(CDCl₃): 159,068, 156,721, 152,360, 150,973, 136,220, 130,726, 128,799, 128,729, 128,596, 128,249, 127,611, 123,425, 118,039, 117,579, 110,259, 108,407, 105,271, 100,606, 75,473, 70,464, 67,782, 63,477, 42,119, 31,286, 30,521, 27,884, 27,566, 19,228, 13,838.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metilfenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

¹H RMN(CDCl₃): 7,30~7,45 (m, 5H), 7,022 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,813 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,640 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,548 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,465 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0Hz), 6,357 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,544 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,075 (s, 2H), 4,359 (m, 1H), 4,012 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,919 (t, 2H, J=6,4Hz), 3,641 (m, 1H), 2,956 (dd, 1H, J = 15,6, 10,8Hz), 2,856 (dd, 1H, J = 15,6, 4,4Hz), 1,739 (m, 2H), 1,473 (m, 2H), 1,422 (s, 3H), 1,407 (s, 3H), 0,964 (t, 3H, J=7,2Hz).

¹³C RMN(CDCl₃): 159,063, 157,233, 151,793, 149,826, 136,896, 128,782, 128,600, 127,856, 127,644, 127,126, 122,031, 116,970, 114,483, 109,823, 108,534, 105,279, 100,378, 75,521, 70,201, 70,038, 67,725, 31,291, 30,723, 27,774, 27,561, 19,231, 13,833.

(4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-butoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-hidroxi-4-butoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 18) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-butoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metilfenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

^1H RMN(CDCl_3): 7,009 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,847 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,482 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0\text{ Hz}$), 6,408 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,355 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$), 5,313 (s, 1H), 4,407 (m, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 4,027 (t, 1H, $J=10,0\text{Hz}$), 3,906 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,503 (m, 1H), 3,027 (dd, 1H, $J = 15,6, 11,2\text{Hz}$), 2,874 (dd, 1H, $J = 15,6, 4,4\text{Hz}$), 2,662 (m, 2H), 1,70~1,90 (m, 4H), 1,482 (m, 2H), 1,351 (s, 3H), 1,337 (s, 3H), 0,977 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$).

^{13}C RMN(CDCl_3): 158,793, 154,331, 152,721, 152,092, 128,047, 127,461, 119,777, 112,909, 109,299, 109,248, 106,628, 102,511, 73,786, 70,023, 67,738, 32,317, 31,756, 31,227, 30,626, 26,777, 26,390, 19,193, 17,117, 13,807.

Ejemplo 18: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-*n*-pentoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 19)

El 3-(2-hidroxi-4-*n*-pentoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 19) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-*n*-pentoxifenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

^1H RMN(CDCl_3): 7,008 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,847 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,482 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,4\text{Hz}$), 6,409 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,355(d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 5,324 (s, 1H), 4,408 (m, 1H, $J=10,4\text{ Hz}$), 4,029(t, 1H, $J=10,4\text{Hz}$), 3,897 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,494 (m, 1H), 3,028 (dd, 1H, $J = 15,6, 11,2\text{Hz}$), 2,875 (m, 1H, $J = 15,6, 4,4\text{Hz}$), 2,663 (m, 2H), 1,71~1,88 (m, 4H), 1,35~1,50 (m, 4H), 1,353 (s, 3H), 1,338 (s, 3H), 0,941 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$).

^{13}C RMN(CDCl_3): 158,726, 154,374, 152,646, 152,062, 128,017, 127,468, 119,767, 112,957, 109,290, 109,222, 106,546, 102,460, 73,833, 70,016, 68,022, 32,287, 31,706, 30,571, 28,862, 28,121, 26,750, 26,362, 22,403, 17,102, 13,997.

Ejemplo 19: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-(3-metilbutoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 20)

El 3-(2-hidroxi-4-(3-metilbutoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 20) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-(3-metilbutoxi)fenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

^1H RMN(CDCl_3): 7,001 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,833 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,477 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$), 6,381 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,352(d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 4,852 (s, 1H), 4,387 (m, 1H, $J=10,4, 2,0, 1,2\text{Hz}$), 4,015 (t, 1H, $J=10,4\text{Hz}$), 3,939 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 3,470 (m, 1H), 3,014 (dd, 1H, $J = 15,6, 11,2\text{Hz}$), 2,866 (m, 1H, $J=15,6, 3,6, 1,6\text{Hz}$), 2,659 (m, 2H), 1,802 (m, 1H), 1,774 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 1,654 (c, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 1,331 (s, 3H), 1,317 (s, 3H), 0,951 (d, 6H, $J=6,4\text{Hz}$).

^{13}C RMN(CDCl_3): 158,881, 154,197, 152,861, 152,137, 128,120, 127,459, 119,736, 112,789, 109,298, 109,284, 106,724, 102,561, 73,700, 70,031, 66,431, 37,940, 32,345, 31,805, 30,710, 26,839, 26,434, 25,031, 22,573, 17,150.

Ejemplo 20: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-(metoximatoksi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 21)

El 3-(2-hidroxi-4-(metoximatoksi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 21) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-(metoximatoksi)fenil) acetato de metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

^1H RMN(CDCl_3): 7,023 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,839 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 6,615 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$), 6,524 (d, 1H, $J=2,4\text{Hz}$), 6,396(d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$), 5,443 (s, 1H), 5,142 (s, 2H), 4,400 (m, 1H, $J=10,4, 3,2, 2,4\text{Hz}$), 4,028(t, 1H, $J=10,4\text{Hz}$), 3,514 (m, 1H), 3,487 (s, 3H), 3,020 (dd, 1H, $J = 15,6, 11,2\text{Hz}$), 2,892 (m, 1H, $J=15,6, 5,2, 1,6\text{Hz}$), 2,653 (m, 2H), 1,783 (t, 2H, $J=6,8\text{Hz}$), 1,342 (s, 3H), 1,327 (s, 3H).

^{13}C RMN(CDCl_3): 156,730, 154,424, 152,790, 152,106,128,178, 127,448, 121,402, 112,808, 109,314, 109,295, 108,608, 103,952, 94,398, 73,752, 69,932, 55,957, 32,337, 31,833, 30,573, 26,783, 26,405, 17,123.

Ejemplo 21: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-(2-metoxietoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 22)

El 3-(2-hidroxi-4-(2-metoxietoxi)fenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 22) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó (2-benciloxi-4-(2-metoxietoxi)fenil) acetato de

metilo en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo.

¹H RMN(CDCI₃): 6,976 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,833 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,489 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,433 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Hz), 6,386(d, 1H, J=8,4Hz), 6,170 (s, 1H), 4,388 (m, 1H, J = 10,4, 2,4Hz), 4,083 (t, 2H, J=4,4Hz), 3,997(t, 1H, J=10,4Hz), 3,784 (t, 2H, J=4,4Hz), 3,500 (m, 1H), 3,475 (s, 3H), 3,006 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,853 (m, 1H, J = 15,6, 3,6Hz), 2,650 (t, 2H), 1,777 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,336 (s, 3H), 1,322 (s, 3H).

¹³C RMN(CDCI₃): 158,296, 154,797, 152,783, 152,137, 127, 862, 127,448, 120,507, 112,917, 109,274, 109,231, 105,465, 103,206, 73,683, 71,131, 66,834, 59,012, 32,346, 31,791, 30,559, 26,802, 26,410, 17,130.

Ejemplo 22: Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dietil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 23)

(1) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dietil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo

El 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dietil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que se usó el (2-benciloxi-4-metoxifenil) acetato de metilo preparado en el Ejemplo de preparación 10 en lugar de (2-benciloxi-4-metilfenil) acetato de metilo, y se usó el benzoato de 6-formil-2,2-dietil-2*H*-cromen-5-ilo preparado en el Ejemplo de preparación 14 en lugar de benzoato de 6-formil-2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-ilo.

¹H RMN(CDCI₃): 7,857 (s, 1H), 7,24~7,36 (m, 5H), 6,973 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,677 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,675 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,550 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,441 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 6,172 (d, 1H, J=8,4Hz), 5,620(s, H), 5,412 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,022 (s, 2H), 3,783 (s, 3H), 3,700 (s, 3H), 1,699 (m, 2H), 1,602 (m, 2H), 0,901 (t, 6H).

¹³C RMN(CDCI₃): 168,950, 160,945, 157,335, 155,775, 150,135, 136,737, 135,601, 131,781, 130,240, 128,438, 128,128, 127,719, 126,973, 126,210, 117, 719, 117,451, 114,573, 109,176, 108,622, 105,334, 100,176, 81,856, 70,123, 55,273, 52,218, 32,165, 7,907.

(2) Preparación de 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dietil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol

El 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dietil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13(2), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dietil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo obtenido en (1) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) acrilato de metilo.

¹H RMN(CDCI₃): 7,547 (s, 1H), 7,33~7,42 (m, 5H), 7,181 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,829 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,680 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,599 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,508 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4Hz), 6,295 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,452 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,086 (s, 2H), 3,817 (m, 1H), 3,800 (s, 3H), 3,741 (m, 1H), 3,311 (m, 1H), 3,083 (dd, 1H, J = 14,0, 10,4Hz), 2,696 (dd, 1H, J = 14,0, 4,0Hz), 2,427(a, 1H), 1,721 (m, 2H), 1,666 (m, 2H), 0,953 (t, 3H), 0,938 (t, 3H).

¹³C RMN(CDCI₃): 159,490, 156,750, 153,281, 150,879, 136,250, 130,632, 128,794, 128,736, 128,381, 128,248, 127,598, 123,780, 118,861, 117,559, 109,991, 107,937, 104,604, 100,237, 81,040, 70,494, 63,501, 55,350, 42,006, 31,828, 31,773, 30,589, 8,051, 7,920.

(3) Preparación de 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dietil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dietil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13(3), excepto que se usó el 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dietil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol obtenido en (2) en lugar de 2-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-5-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-6-il) propan-1-ol.

¹H RMN(CDCI₃): 7,28~7,45 (m, 5H), 7,095 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,846 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,789 (d, 1H, J=10,0Hz), 6,598 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,531 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,400 (d, 1H, J=8,0Hz), 5,482 (d, 1H, J=10,0Hz), 5,134 (s, 1H), 5,087 (s, 2H), 4,412 (m, 1H), 4,061 (t, 1H, J=10,0Hz), 3,817 (s, 3H), 3,702 (m, 1H), 3,002 (dd, 1H, J = 15,6, 10,8Hz), 2,899 (dd, 1H, J = 15,6, 4,4Hz), 1,65~1,83 (m, 4H), 0,96~1,02(m, 6H).

☞

¹³C RMN(CDCI₃): 159,490, 157,254, 152,699, 149,752, 136,848, 129,098, 128,615, 127,877, 127,684, 127,134, 126,304, 122,359, 118,237, 113,980, 109,504, 108,073, 104,606, 100,012, 81,135, 70,175, 70,077, 55,300, 31,834, 31,825, 31,334, 30,742, 8,029, 7,965.

(4) Preparación de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dietil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno

El 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dietil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno (compuesto 23) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13(4), excepto que se usó el 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dietil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno obtenido en (3) en lugar de 3-(2-benciloxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8-tetrahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

^1H RMN(CDCl_3): 7,027 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,843 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,493 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 6,422 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,357(d, 1H, J=2,4Hz), 5,184 (s, 1H), 4,398 (m, 1H, J=10,4, 2,0, 1,2Hz), 4,026(t, 1H, J=10,4Hz), 3,766 (s, 3H), 3,498 (m, 1H), 3,022 (dd, 1H, J = 15,6, 11,2Hz), 2,896 (m, 1H, J=15,6, 6,8, 2,0Hz), 2,619 (m, 2H), 1,787 (t, 2H, J=6,8Hz), 1,55~1,75 (m, 4H), 0,88~0,95(m, 6H).

^{13}C RMN(CDCl_3): 159,248, 154,383, 152,918, 152,031, 128,137, 127,390, 120,145, 112,642, 109,810, 109,416, 105,987, 102,114, 77,969, 70,004, 55,290, 31,826, 30,665, 28,123, 27,794, 27,458, 16,489, 7,592.

Ejemplo experimental 1: Experimento de inhibición de PTP1B

Con respecto a PTP1B, los grados de inhibición (CI_{50} La mitad de la concentración inhibitoria máxima) de glabridina y los compuestos del Ejemplo de preparación 2 (compuesto 1), el Ejemplo 2 (compuesto 3), el Ejemplo 3 (compuesto 4), el Ejemplo 4 (compuesto 5), el Ejemplo 13 (compuesto 14), el Ejemplo 14 (compuesto 15), el Ejemplo 15 (compuesto 16), el Ejemplo 17 (compuesto 18), el Ejemplo 18 (compuesto 19) y el Ejemplo 20 (compuesto 21) se compararon entre sí. Para este fin, se investigó el grado de actividad de inhibición de PTP1B usando p-nitrofenil fosfato (p-NPP) 2 mM como sustrato para medir el grado de desfosforilación. En primer lugar, se hizo reaccionar la PTP1B diluida con agua destilada con p-nitrofenil fosfato {p-NPP 2mM, NaCl 0,1 M, EDTA 1 mM, citrato 50 mM, pH 6,0 y ditioneitol 1 mM (DTT)} y el compuesto 1 a diversas concentraciones a 30 °C durante 30 minutos, y luego la reacción se terminó con una solución de hidróxido de sodio 1 N (NaOH). La absorbancia de las muestras así preparadas se midió para confirmar el grado de inhibición (CI_{50} : La mitad de la concentración inhibitoria máxima) para la actividad de PTP1B de acuerdo con la concentración del compuesto 1. Incluso para la glabridina, el compuesto 3, el compuesto 4, el compuesto 5, el compuesto 14, el compuesto 15, el compuesto 16, el compuesto 18, el compuesto 19 y el compuesto 21, se realizó la misma medición. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1 y Figura 1.

[Tabla 1]

Grupo experimental	$\text{CI}_{50} = \mu\text{M}$
Glabridina	48
Compuesto 1	46
Compuesto 3	7,0
Compuesto 4	2,9
Compuesto 5	2,8
Compuesto 14	6,5
Compuesto 15	8,6
Compuesto 16	1,9
Compuesto 18	3,4
Compuesto 19	1,2
Compuesto 21	2,3

Como se muestra en la Tabla 1 y en la Figura 1, se puede confirmar que los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben PTP1B de 5 a 10 veces mejor que la glabridina.

Ejemplo experimental 2: Experimento del efecto anti-obesidad para ratones DIO

Se compraron ratones C57BL/6 hembra de cinco semanas de edad (Narabio Co., Ltd.) y se les alimentó solo con una dieta alta en grasas durante al menos 10 semanas para producir ratones con obesidad inducida por la dieta (DIC). Las muestras se tomaron exactamente del Ejemplo de preparación 1 (glabridina) y los compuestos de los ejemplos de la presente invención (compuestos 1 a 5, 7, 9, 11, 14 a 16, 21 y 23) de acuerdo con la dosis de administración y se pusieron en tubos Falcon, se le añadió 3 ml de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 % y se usó un mezclador con agitador vorticial para mezclar los ingredientes principalmente de manera suave y luego se usó un homogeneizador (30.000 rpm, Ultra-Turrax® T10 Basic, IKA) para tratar la muestra durante 3 minutos mientras se le añade 1,5 ml de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %. La muestra así preparada se

administró por sonda oral usando una jeringa de plástico desechable una vez al día durante 28 días (4 semanas). El peso corporal se midió dos veces por semana, mientras que los ratones DIO se criaron de esta manera. Sobre la base de los datos así calculados, el efecto anti-obesidad (%) se calculó de acuerdo con la ecuación definida a continuación.

5 Efecto anti-obesidad = $\frac{\{(\text{peso corporal del grupo control}) - (\text{peso corporal del grupo experimental})\}}{(\text{peso corporal del grupo control})} \times 100$

10 Los resultados obtenidos como anteriormente se muestran en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto n.º	Efecto anti-obesidad (%)	Período de administración y dosis
Glabridina	2	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 1	8	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 2	8	4 semanas, 200 mg/kg
Compuesto 3	19	4 semanas, 200 mg/kg
Compuesto 4	18	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 5	19	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 7	14	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 9	10	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 11	8	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 14	12	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 15	14	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 16	7	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 21	16	4 semanas, 150 mg/kg
Compuesto 23	11	4 semanas, 200 mg/kg

15 Como se muestra en la Tabla 2, se puede ver que los derivados de piranocromenilfenol de acuerdo con la presente invención son mucho mejores en la actividad anti-obesidad que la glabridina.

Después de que se realizó el experimento durante 28 días (4 semanas) como se ha descrito anteriormente, se extrajo sangre simultáneamente mientras se sacrificaba el animal experimental, y se extrajo cada uno de los órganos (hígado, corazón, riñón, páncreas, tejidos grasos y similares) para medir el peso y observar cuestiones peculiares.

[Tabla 3]

Grupo experimental	Dosis (mg/kg)	IMC	Hígado (g)	Grasa (g)	AST (U/l)	ALT (U/l)	LDL (mg/dl)	FFA (µEq/l)
Glabridina	150 {150}	4,2 {4,2}	1,23 {1,48}	2,70 {1,92}	90 {170}	41 {89}	10 {17}	1520 {1913}
Compuesto 1	150	3,8	1,24	2,07	93	34	11	1400
Compuesto 3	{200}	{3,5}	{1,53}	{1,62}	{152}	{73}	{22}	{2390}
Compuesto 4	(150)	(2,9)	(1,25)	(1,20)	(209)	(58)	(18)	(2380)

Compuesto 5	(150)	(3,0)	(1,15)	(1,04)	(131)	(50)	(12)	(2310)
Compuesto 14	150	3,9	1,19	2,23	131	51	13	2160
Compuesto 15	150	3,6	1,28	2,02	143	52	10	1760
Compuesto 21	150	3,6	1,11	2,13	104	46	12	1520
Grupo de control de ratones Dio	-	4,4 {4,4} (3,6)	1,30 {2,01} (1,19)	2,67 {1,96} (2,41)	212 {268} (126)	94 {213} (80)	29 {29} (21)	2840 {2130} (4010)
Grupo de control de ratones magros	-	3.1 {2.7} (2.7)	1,19 {1,04} (0,95)	0,77 {0,72} (0,53)	76 {111} (81)	32 {58} (29)	11 {11} (9,3)	2040 {1930} (2970)
Dosis: Dosis de administración IMC: Índice de masa corporal Hígado: Peso del hígado Grasa: Peso de la grasa extraída alrededor del epidídimo y el riñón AST: Aspartato aminotransferasa ALT: Alanina aminotransferasa LDL: Lipoproteína de baja densidad FFA: Ácido graso libre								

En la Tabla 3, {}, () y similares se usaron con el fin de diferenciar los experimentos que se habían realizado en diferentes periodos. Los experimentos sin paréntesis fueron los realizados simultáneamente en las mismas condiciones.

5

Como se muestra en la Tabla 3, se puede ver claramente que durante la administración del derivado de piranocromenilfenol de la presente invención, una disminución en el peso corporal de los ratones DIO está estrechamente asociada con una disminución en el peso del tejido graso, y se puede confirmar que los índices bioquímicos se han mejorado hacia una dirección más preferente mientras que el IMC de los ratones DIO disminuía.

10

Ejemplo experimental 3: Experimento de la captación de glucosa en células C₂C₁₂

En términos de capacidad de captación en células C₂C₁₂, el compuesto (compuesto 15) del Ejemplo 14 de la presente invención se comparó con la rosiglitazona y la metformina existentes que se usaron o se usan actualmente como un agente terapéutico para la diabetes. La célula C₂C₁₂ se cultivó en un medio de águila modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero fetal bovino (SFB) al 10 %, penicilina (120 unidades/ml) y estreptomycin (75 µg/ml), el medio usado para la diferenciación era un medio DMEM suplementado con suero de caballo al 1 %, y la célula C₂C₁₂ se cultivó en el medio DMEM durante 4 días. La célula así cultivada se trató con el compuesto 15 en un medio sin suero bajo en glucosa, suplementado con 2-[N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-il)amino]-2-desoxi-d-glucosa (2-NBDG) durante 24 horas para medir la absorbancia de la glucosa en una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm usando un detector fluorescente. El mismo experimento se realizó con rosiglitazona y metformina. Los resultados experimentales se muestran en la siguiente Tabla 4.

25

[Tabla 4]

Compuesto	Concentración de tratamiento	Captación de 2-NBDG (inducción de plegado)
Grupo de control	-	1,00
Rosiglitazona	50 µM	1,94±0,15
Metformina	20 µM	1,89±0,03
Compuesto 15	20 µM	2,07±0,13

Como se muestra en la Tabla 4, se puede confirmar que el compuesto 15 tiene una capacidad de promover la captación de glucosa mejor que la del agente terapéutico existente para la diabetes.

Ejemplo experimental 4: Experimento de los efectos anti-diabéticos para ratones db/db

5 Se compraron ratones C57BLKS/J-db/db macho de 5 semanas de edad (Central Lab. Animal Inc.) y se aclimataron durante 2 semanas, y luego se usaron en este experimento. Las muestras se tomaron exactamente de los compuestos preparados en los Ejemplos 4 y 15 de la presente invención (compuestos 5 y 16) de acuerdo con la dosis de administración y se colocaron en tubos Falcon, se colocó una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %
10 almacenada refrigerada a temperatura ambiente para permitir que los excipientes se calentaran a temperatura ambiente, se añadió 16 ml de cada uno de los excipientes a un tubo Falcon de 50 ml, y se usó un mezclador con agitador vorticial para mezclar los ingredientes principalmente de manera suave, y luego se obtuvo una suspensión y se homogeneizó tratando la muestra durante 3 minutos con un homogeneizador (30.000 rpm, CPT-1600E, Kinematica, Suiza), y luego se trató con ultrasonidos durante 30 minutos. La muestra así preparada se administró por sonda oral usando una jeringa de plástico desechable equipada con una sonda una vez al día durante 42 días (6
15 semanas).

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midió mientras los ratones db/db se criaron. La hemoglobina glicosilada se midió 2 días antes de la separación del grupo, 4 semanas después de la administración y 6 semanas después de la
20 administración, y se midió ayunando a los ratones durante 4 horas en la fecha de medición, recolectando sangre de la vena caudal antes de administrar cada material, y usando un dispositivo para medir la hemoglobina glicosilada (SD A1cCare, SD Biosensor, Inc., Korea). Los resultados así medidos se muestran en la siguiente Tabla 5.

[Tabla 5]

Compuesto	HbA1c (%)			Período de administración y dosis
	Antes de la administración	4 semanas	6 semanas	
Grupo de control	4,7	9,2	9,0	-
Compuesto 5	4,7	5,3	5,7	6 semanas, 300 mg/kg
Compuesto 16	4,7	6,7	6,2	6 semanas, 300 mg/kg

25 Como se muestra en la Tabla 5, se puede confirmar que los derivados de piranocromenilfenol de acuerdo con la presente invención controlan el nivel de glucosa en sangre a un intervalo casi normal (intervalo normal: HbA1c 6,0 o menos).

30 El ratón al que se había administrado el compuesto 16 durante 6 semanas en este experimento finalmente se sacrificó y se realizó la autopsia para recolectar un hígado, el hígado se extirpó y cada uno se tiñó con hematoxilina y eosina (H&E) y anticuerpo perilipina, se observó el tejido teñido usando un microscopio, y los resultados se muestran en las Figuras 2 a 5. Las fotografías del microscopio (Figuras 2a, 3a, 4a y 5a) del caso en el que se había administrado el compuesto 16, y las fotografías (Figuras 2b, 3b, 4b y 5b) de un grupo de control al que no se administró el fármaco.
35

La Figura 2a es una fotografía de microscopio (de 100 aumentos) de un tejido hepático teñido con hematoxilina y eosina (H&E), que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia. La Figura 2b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16. La Figura 3a es una fotografía de microscopio (de 200 aumentos) de un tejido hepático teñido con hematoxilina y eosina (H&E), que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia. La Figura 3b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16. La Figura 4a es una fotografía de microscopio (de 100 aumentos) de un tejido hepático teñido con anticuerpo perilipina, que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia. La Figura 4b es una fotografía de microscopio de un grupo de control al que no se administró el compuesto 16. La Figura 5a es una fotografía de microscopio (de 200 aumentos) de un tejido hepático teñido con anticuerpo perilipina, que se recogió de un ratón al que se había administrado el compuesto 16 de la presente invención durante 6 semanas, y que finalmente se sacrificó y se realizó una autopsia.
50

Como se ilustra en las Figuras 2 a 5, a diferencia de los tejidos hepáticos de un grupo de control en el que están presentes muchos adipocitos grandes y se encuentran muchas células muertas, los tejidos hepáticos de ratones a

los que se les administró el compuesto 16 tenían adipocitos pequeños y compactos, por lo que los ratones están generalmente sanos.

5 Ejemplo experimental 5: Experimento de ensayo de NO de células BV2 (experimento de confirmación de la eficacia antiinflamatoria)

10 Se cultivaron células de microglía BV2 a una concentración de 1×10^4 células/pocillo en una placa de 96 pocillos durante 24 horas y se sometieron a un tratamiento previo con un compuesto en las 3 concentraciones (en el caso de la glabridina, a una concentración de 5 μM), 10 μM , y 20 μM , y en el caso del compuesto 4, el compuesto 5, el compuesto 15, el compuesto 16 y el compuesto 18, a una concentración de 2,5 μM , 5 μM y 10 μM) que no impide que las células proliferen durante 3 horas. Después del pretratamiento, se le añadió adicionalmente 0,5 mg/ml del reactivo MTT (Sigma, M2128). Después de que las células se cultivaran en una incubadora de CO_2 al 5 %, se descartó el sobrenadante, se añadió 150 μl of DMSO y se agitó durante 30 minutos, y se usó un lector de microplacas ELISA (Bio Rad Laboratories Inc., California, EE.UU, modelo 680) para medir la absorbancia en una longitud de onda de 540 nm. Todos los valores experimentales se calcularon como un valor medio de tres valores experimentales repetidos de la tasa de protección celular para el grupo de control, y se llevó a cabo un experimento de supresión de la producción de NO para cada compuesto a una concentración en la que no se mostró citotoxicidad.

20 Se cultivaron células de microglía BV2 a un nivel de 5×10^5 células/pocillo en una placa de 24 pocillos durante 24 horas, el medio se retiró después de 24 horas, las células se sometieron a un tratamiento previo con el compuesto en las 3 concentraciones (en el caso de la glabridina, a una concentración de 5 μM , 10 μM , y 20 μM , y en el caso del compuesto 4, el compuesto 5, el compuesto 15, el compuesto 16 y el compuesto 18, a una concentración de 2,5 μM , 5 μM and 10 μM) que no impide que las células proliferen durante 3 horas, y luego se trataron con LPS (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), y después de 24 horas, se hizo reaccionar la cantidad de NO secretada de las células al medio usando reactivo de Griess (N-(1-nafatil)-etilendiamina al 0,1 % (p/v) y sulfanilamida al 1 % (p/v) en ácido fosfórico al 5% (v/v)). Después de la reacción, se usó un lector de microplacas ELISA (Bio Rad Laboratories Inc., California, EE.UU, modelo 680) para medir la absorbancia en una longitud de onda de 540 nm. La tasa de supresión se calculó como una diferencia en la cantidad de NO prducida entre el grupo de control y el grupo experimental, y como se muestra en la siguiente Tabla 6 y Figura 6, los compuestos 4, 5, 15, 16, 18 y similares de la presente invención fueron excelentes en el efecto de suprimir la producción de NO, y el efecto también es de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 9 veces mejor que el de la glabridina.

[Tabla 6]

Compuesto	BV2 (CI_{50}) (μM)
Glabridina	19,6
Compuesto 4	3,7
Compuesto 5	3,8
Compuesto 15	2,7
Compuesto 16	2,3
Compuesto 18	2,8

35 Ejemplo experimental 6: Experimento de ensayo de NO de macrófagos RAW265.7 (Experimento de confirmación de la eficacia antiinflamatoria)

40 Los macrófagos RAW264.7 se cultivaron a una concentración de 1×10^4 células/pocillo en una placa de 96 pocillos durante 24 horas, y se sometieron a un tratamiento previo con un compuesto en las tres concentraciones (en el caso de la glabridina, a una concentración de 10 μM , 20 μM y 40 μM , y en el caso del compuesto 4, el compuesto 5, el compuesto 15, el compuesto 16 y el compuesto 18, a una concentración de 5 μM , 10 μM y 20 μM) que no impide que las células proliferen durante 3 horas. Después del pretratamiento, se le añadió adicionalmente el reactivo MTT (Sigma, M2128) a una concentración de 0,5 mg/ml. Después de que las células se cultivaran en una incubadora de CO_2 al 5 % durante 4 horas, se descartó el sobrenadante, se añadió 150 μl de DMSO y se agitó durante 30 minutos, y se usó un lector de microplacas ELISA (Bio Rad Laboratories Inc., California, EE.UU, modelo 680) para medir la absorbancia en una longitud de onda de 540 nm. Todos los valores experimentales se calcularon como un valor medio de tres valores experimentales repetidos de la tasa de protección celular para el grupo de control, y se llevó a cabo un experimento de supresión de la producción de NO para cada compuesto a una concentración en la que no se mostró citotoxicidad.

Los macrófagos RAW264.7 se cultivaron a un nivel de 5×10^5 células/pocillo en una placa de 24 pocillos durante 24 horas, el medio se retiró después de 24 horas, las células se sometieron a un tratamiento previo con el compuesto

en las tres concentraciones (en el caso de la glabridina, a una concentración de 10 μM , 20 μM y 40 μM , y en el caso del compuesto 4, el compuesto 5, el compuesto 15, el compuesto 16 y el compuesto 18, a una concentración de 5 μM , 10 μM and 20 μM) que no impide que las células proliferen durante 3 horas, y luego se trataron con LPS (1 $\mu\text{g/ml}$), y después de 24 horas, se hizo reaccionar la cantidad de NO secretada de las células al medio usando reactivo de Griess (N-(1-nafatil)-etilendiamina al 0,1 % (p/v) y sulfanilamida al 1 % (p/v) en ácido fosfórico al 5% (v/v)). Después de la reacción, se usó un lector de microplacas ELISA (Bio Rad Laboratories Inc., California, EE.UU, modelo 680) para medir la absorbancia en una longitud de onda de 540 nm. La tasa de supresión se calculó como una diferencia en la cantidad de NO producida entre el grupo de control y el grupo experimental, y como se muestra en la siguiente Tabla 7, los compuestos 4, 5, 15, 16, 18 y similares de la presente invención fueron excelentes en el efecto de suprimir la producción de NO.

[Tabla 7]

Compuesto	RAW264.7 (CI ₅₀) (μM)
Glabridina	9,3
Compuesto 4	8,6
Compuesto 5	5,2
Compuesto 15	6,8
Compuesto 16	4,4
Compuesto 18	5,6

Ejemplo experimental 7: Experimento de comparación de la estabilidad química

La estabilidad química relativa de la glabridina del Ejemplo de preparación 1, el Ejemplo 3 (compuesto 4), el Ejemplo 4 (compuesto 5) y el Ejemplo 14 (compuesto 15) se compararon entre sí. Es decir, se pesaron exactamente 50 mg de cada uno de la glabridina, el compuesto 4, el compuesto 5 y el compuesto 15, se disolvieron en 50 ml de HCl al 1 % en MeOH y 10 ml de NaOH al 1 % en MeOH, y las concentraciones de los compuestos fueron examinadas por HPLC en cada nivel de tiempo de 0,8 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas. En este momento, las concentraciones de los compuestos que permanecen en HCl al 1 % en MeOH y NaOH al 1 % en MeOH se determinaron usando un patrón interno (el compuesto 14 del Ejemplo 13). Es decir, se pesaron exactamente 10 mg del compuesto 14 y se disolvieron en 100 ml de acetonitrilo, se mezclaron 9 ml de esta solución con 1 ml de la muestra dividida en partes alícuotas en cada nivel de tiempo, la mezcla se analizó mediante HPLC y las concentraciones de los compuestos en el patrón interno y en las muestras anteriores se determinaron comparando los valores iniciales.

Las concentraciones de los compuestos que permanecen en HCl al 1 % en MeOH y NaOH al 1 % en MeOH en cada nivel de tiempo se encuentran en la siguiente Tabla 8 y Figura 7 y la siguiente Tabla 9 y Figura 8, respectivamente.

Los valores numéricos que exceden el 100 % en las siguientes Tablas 8 y 9 muestran que los medidos a una concentración son ligeramente más altos que el valor de medición inicial, y esto se debe al hecho de que un valor medio de los valores medidos simplemente se mostró sin considerar un error estadístico generado durante la medición. Dado que se considera que el valor medido de aproximadamente el 95 % o más no tiene prácticamente ningún cambio en la concentración, se puede ver que los compuestos de la presente invención son excelentes en cuanto a estabilidad química.

[Tabla 8]

HCl al 1 % en MeOH	0	8 h	24 h	48 h	72 h
Glabridina	100 %	99 %	94 %	82 %	74 %
Compuesto 4	100 %	99 %	101 %	101 %	100 %
Compuesto 5	100 %	102 %	102 %	101 %	101 %
Compuesto 15	100 %	98 %	100 %	98 %	100 %

[Tabla 9]

1% NaOH en MeOH	0	8 h	24 h	48 h	72 h
Glabridina	100 %	71 %	38 %	23 %	13 %
Compuesto 4	100 %	101 %	101 %	99 %	100 %

ES 2 718 878 T3

1% NaOH en MeOH	0	8 h	24 h	48 h	72 h
Compuesto 5	100 %	101 %	102 %	100 %	102 %
Compuesto 15	100 %	100 %	100 %	98 %	100 %

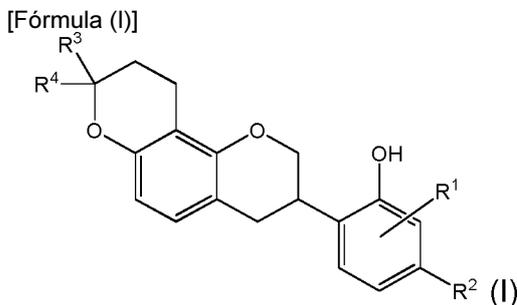
Como se muestra en las Tablas 8 y 9, se puede confirmar que a diferencia de la glabridina, el compuesto 4, el compuesto 5 y el compuesto 15 de acuerdo con la presente invención fueron muy estables hasta 3 días (72 horas) incluso en las condiciones de HCl al 1 % en MeOH y NaOH al 1 % en MeOH.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en la que,

10

R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi o un átomo de halógeno;
 R² es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂;
 con la exclusión de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2,3,4,8,9,10-hexahidropirano [2,3-*f*] cromeno.

20

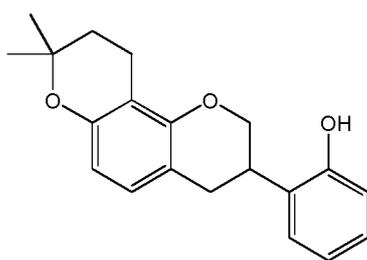
2. El compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.

25

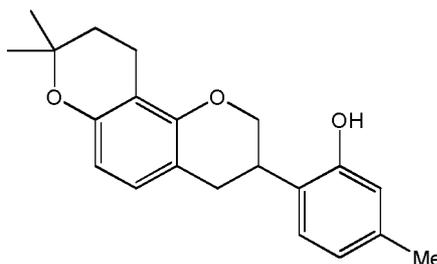
3. El compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 2, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etoxi, n-propoxi, n-butoxi o metoximetoxi.

30

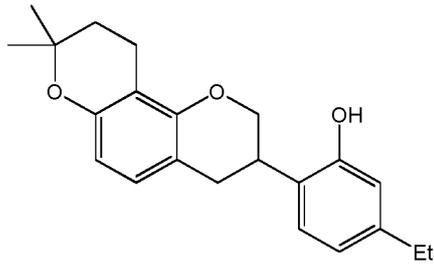
4. El compuesto de Fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es uno cualquiera de los siguientes compuestos:



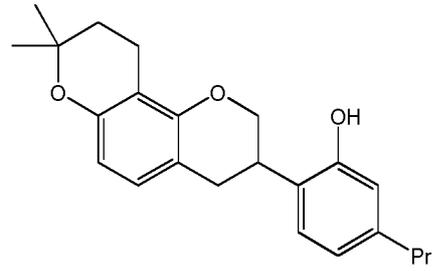
Compuesto 2,



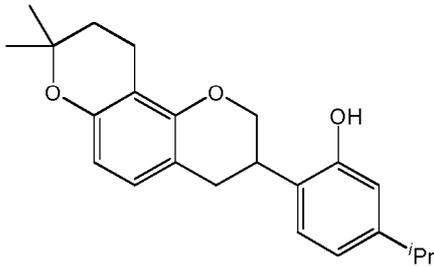
Compuesto 3,



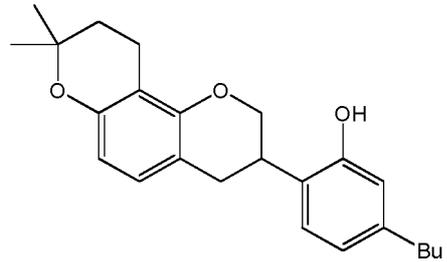
Compuesto 4,



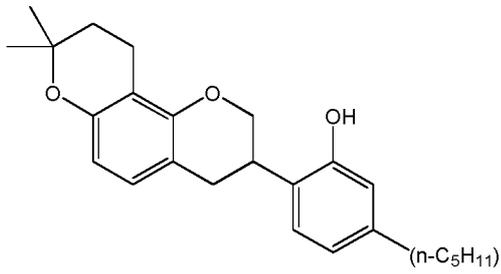
Compuesto 5,



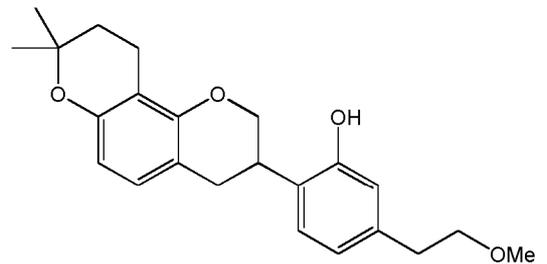
Compuesto 6,



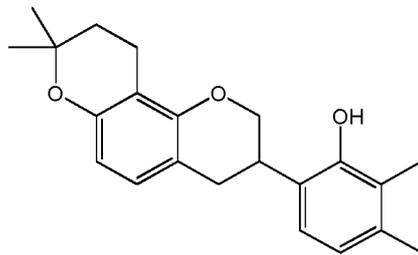
Compuesto 7,



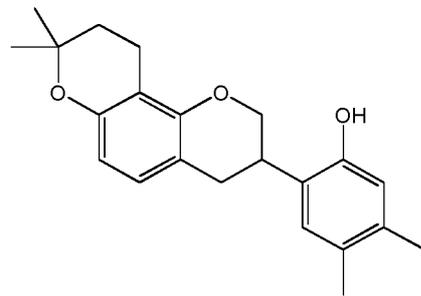
Compuesto 8,



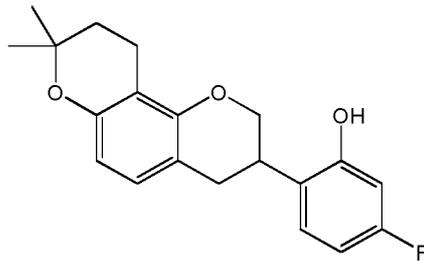
Compuesto 9,



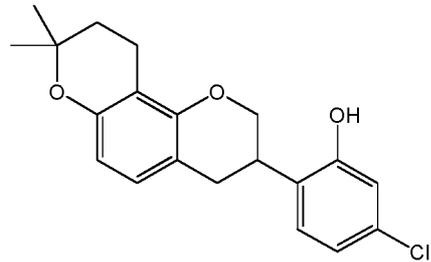
Compuesto 10,



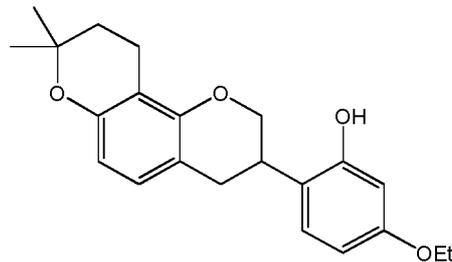
Compuesto 11,



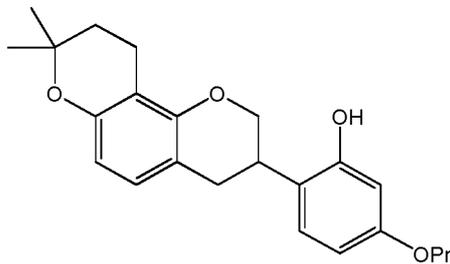
Compuesto 12,



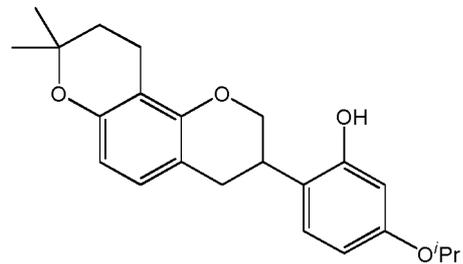
Compuesto 13,



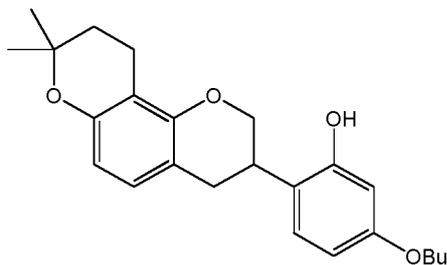
Compuesto 15,



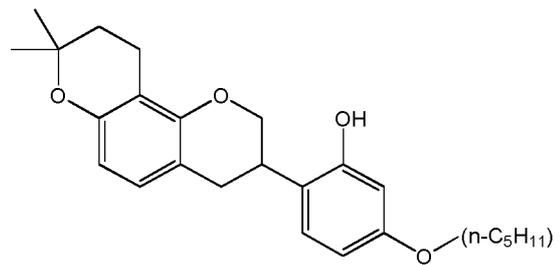
Compuesto 16,



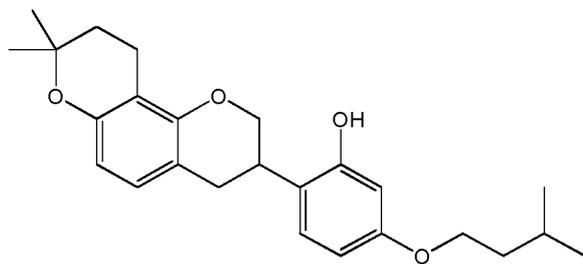
Compuesto 17,



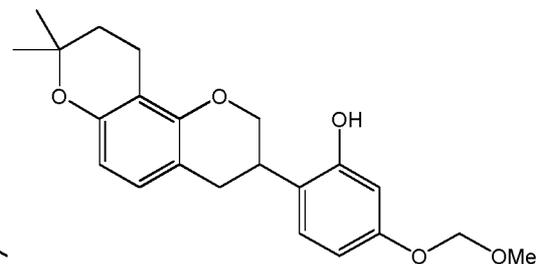
Compuesto 18,



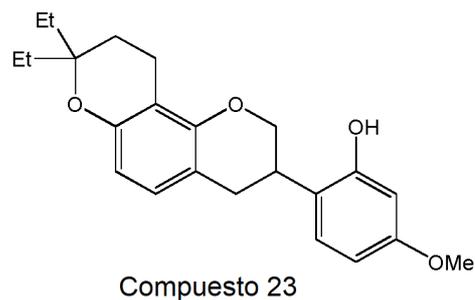
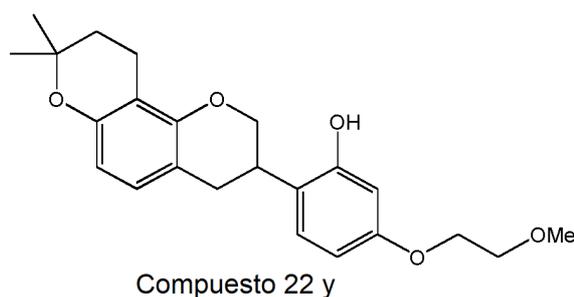
Compuesto 19,



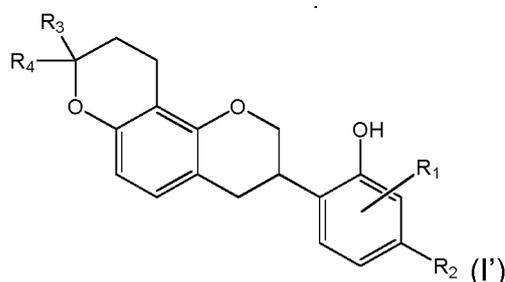
Compuesto 20,



Compuesto 21,



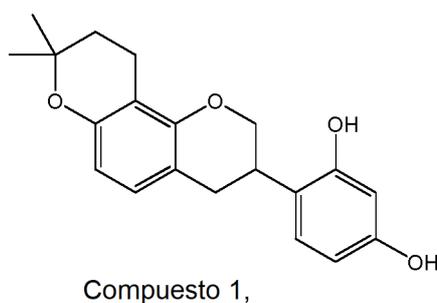
5. Un compuesto de la siguiente Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de un síndrome metabólico:

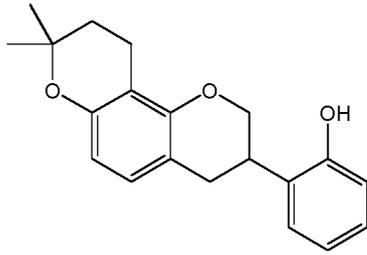


en la fórmula,

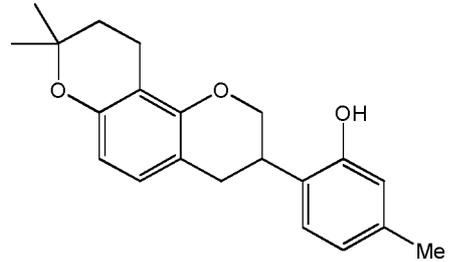
- 10 R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi o un átomo de halógeno;
 R² es un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;
 15 R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂.

- 20 6. El compuesto de Fórmula (I') de la reivindicación 5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que en la Fórmula (I'), R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.
- 25 7. El compuesto de Fórmula (I') de la reivindicación 6 para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que en la Fórmula (I'), R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etoxi, n-propoxi, n-butoxi o metoximetoxi.
- 30 8. El compuesto de Fórmula (I') de la reivindicación 5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, siendo dicho compuesto uno o más de los siguientes compuestos:

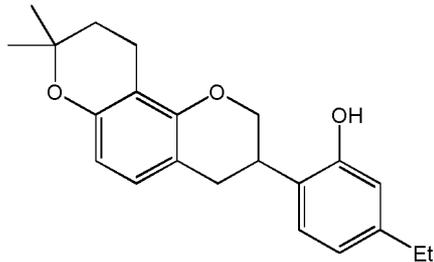




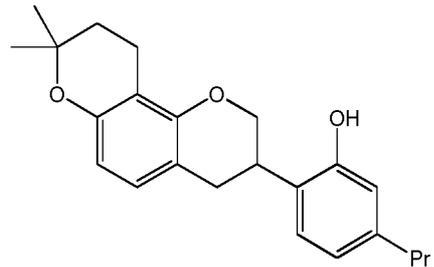
Compuesto 2,



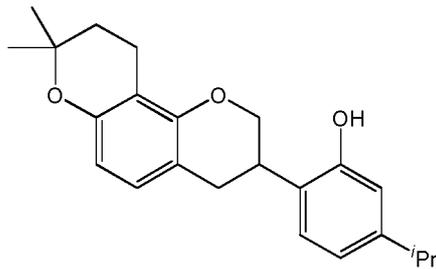
Compuesto 3,



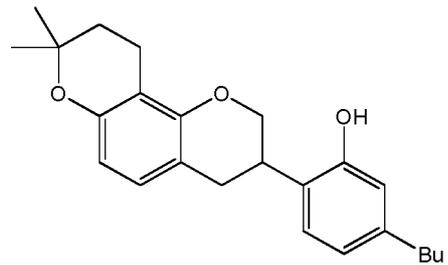
Compuesto 4,



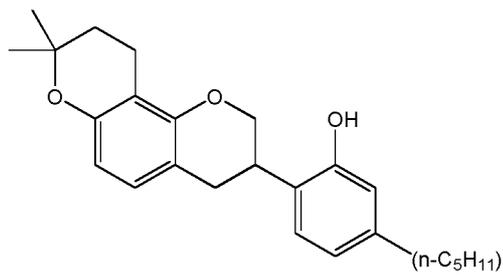
Compuesto 5,



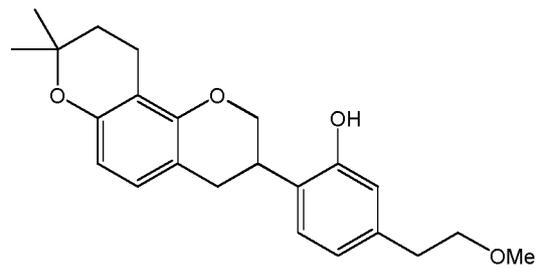
Compuesto 6,



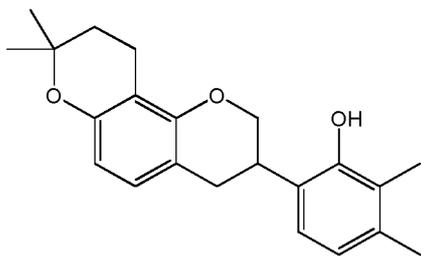
Compuesto 7,



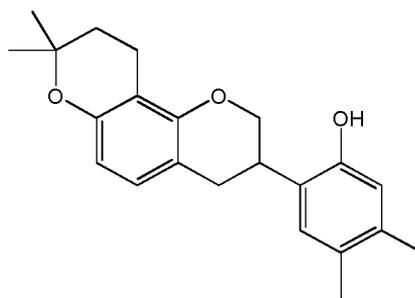
Compuesto 8,



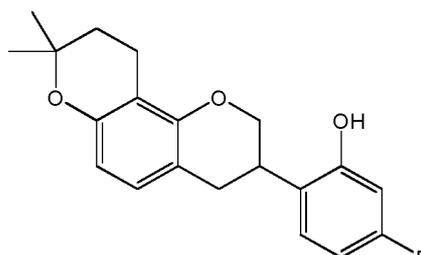
Compuesto 9,



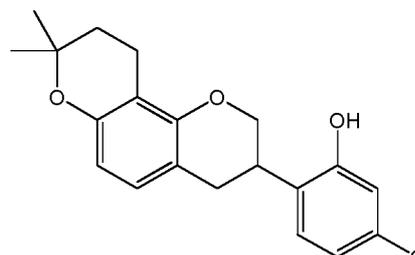
Compuesto 10,



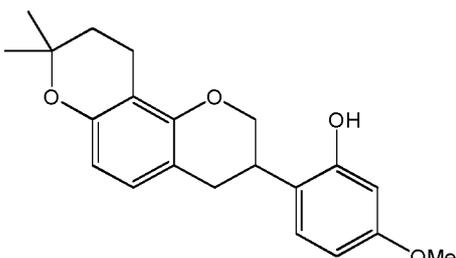
Compuesto 11,



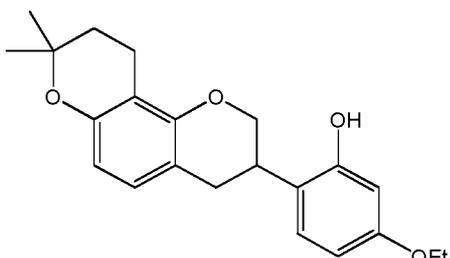
Compuesto 12,



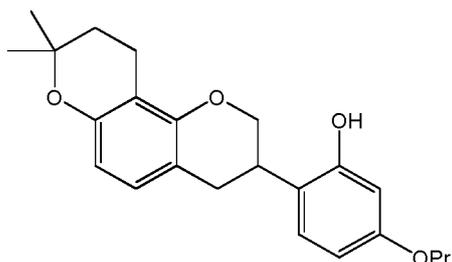
Compuesto 13,



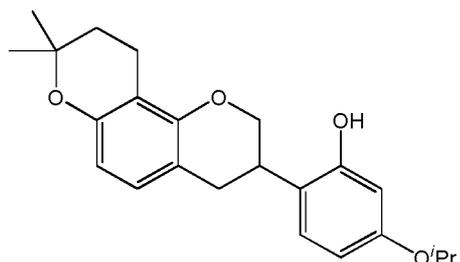
Compuesto 14,



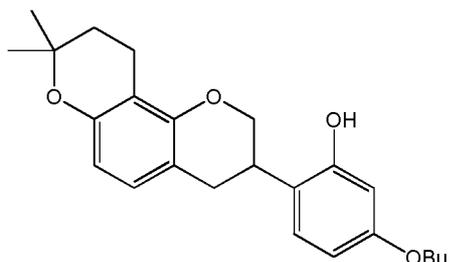
Compuesto 15,



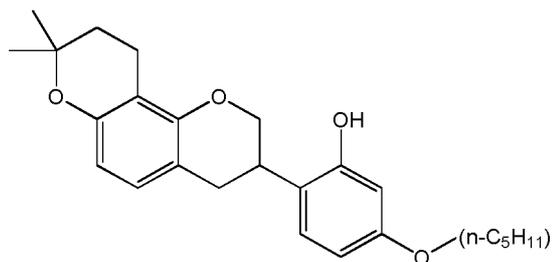
Compuesto 16,



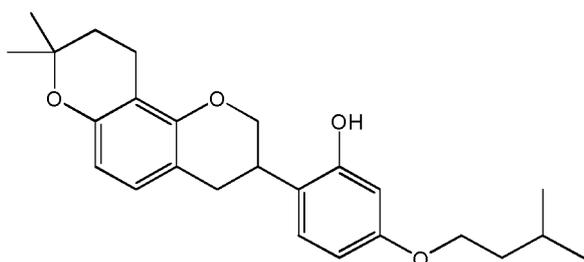
Compuesto 17,



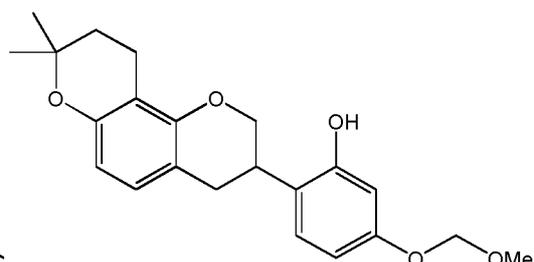
Compuesto 18,



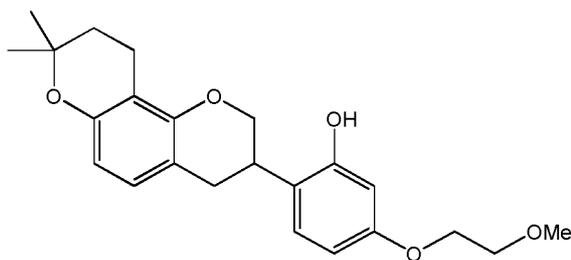
Compuesto 19,



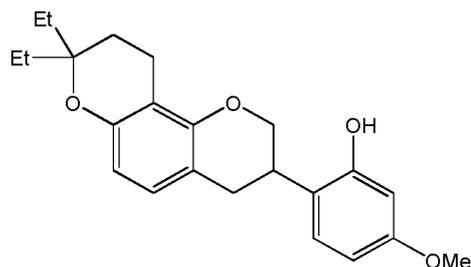
Compuesto 20,



Compuesto 21,

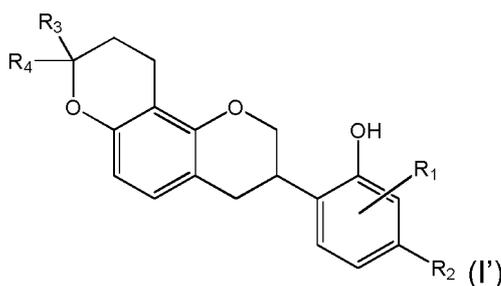


Compuesto 22 y



Compuesto 23

9. El compuesto de Fórmula (I') de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el síndrome metabólico es uno o más de obesidad, diabetes, hiperlipidemia e hígado graso.
10. El compuesto de Fórmula (I') de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la diabetes es diabetes mellitus de tipo 2.
11. El compuesto de Fórmula (I') de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el síndrome metabólico es una enfermedad compleja de diabetes mellitus de tipo 2 y obesidad.
12. Un compuesto de la siguiente Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria:



en la fórmula,

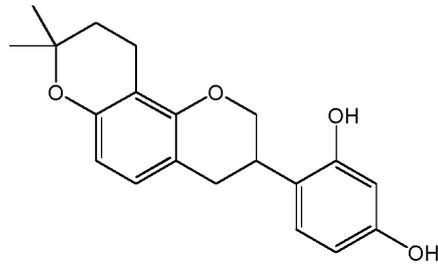
- R¹ es un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi o un átomo de halógeno;
- R² es un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado, o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;
- R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂.

13. El compuesto de Fórmula (I') de la reivindicación 12 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que en la Fórmula (I'), R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo

C₁-C₆ lineal o ramificado; un grupo alcoxi C₁-C₅ lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.

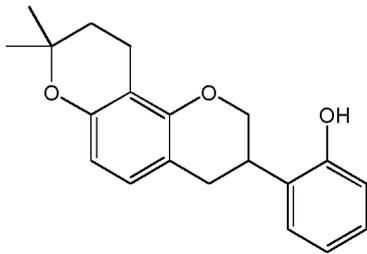
14. El compuesto de Fórmula (I') de la reivindicación 13 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que en la Fórmula (I'), R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etoxi, n-propoxi, n-butoxi o metoximetoxi.

15. El compuesto de Fórmula (I') de la reivindicación 12 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, seleccionándose dicho compuesto de entre uno o más de los siguientes compuestos:

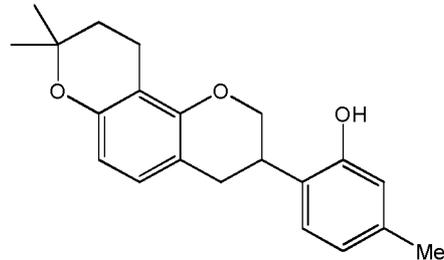


Compuesto 1,

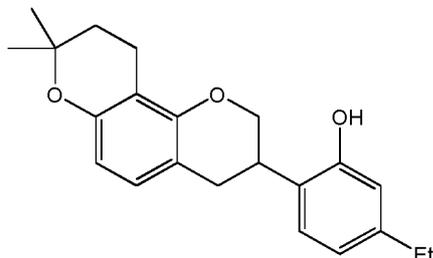
10



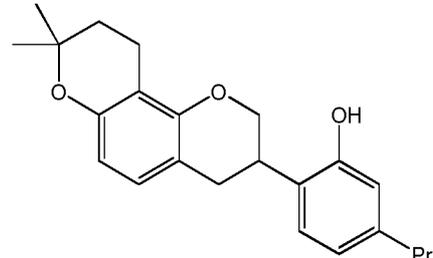
Compuesto 2,



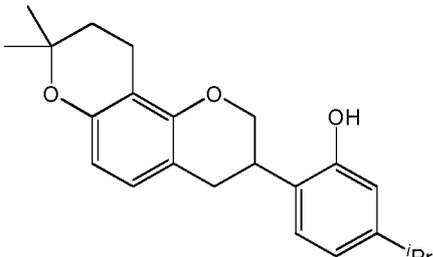
Compuesto 3,



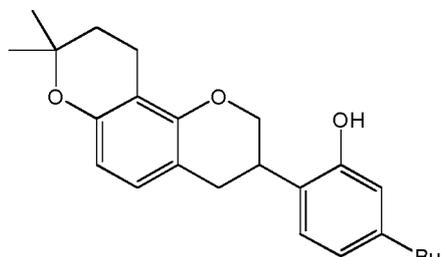
Compuesto 4,



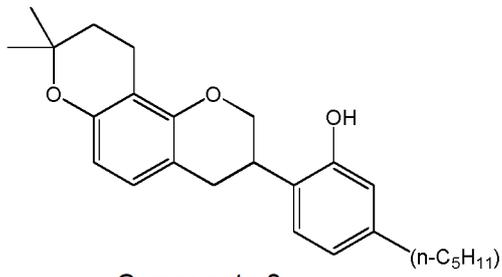
Compuesto 5,



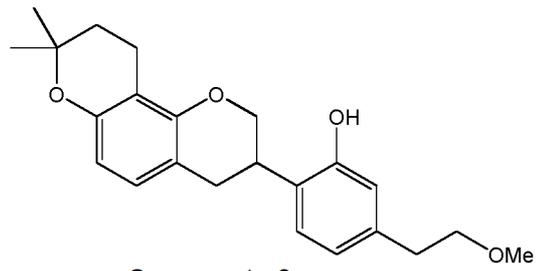
Compuesto 6,



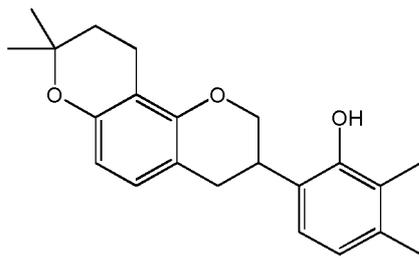
Compuesto 7,



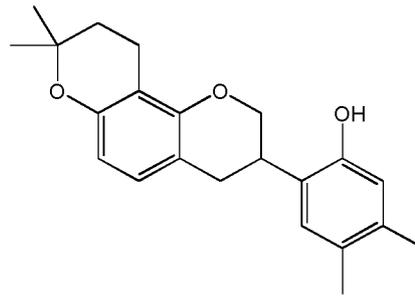
Compuesto 8,



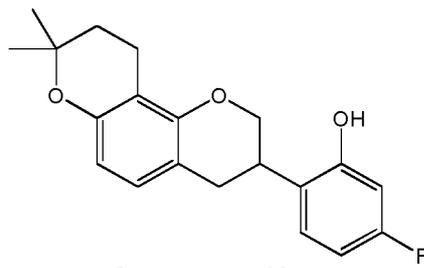
Compuesto 9,



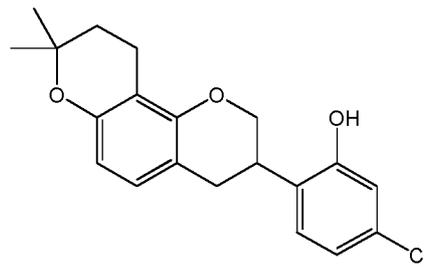
Compuesto 10,



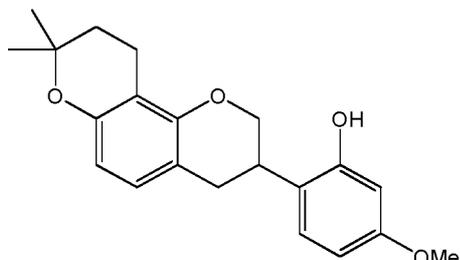
Compuesto 11,



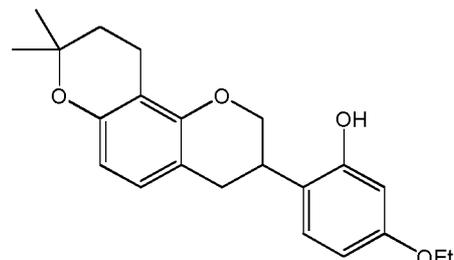
Compuesto 12,



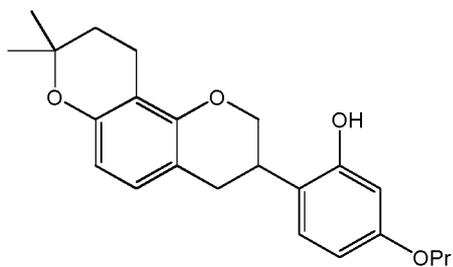
Compuesto 13,



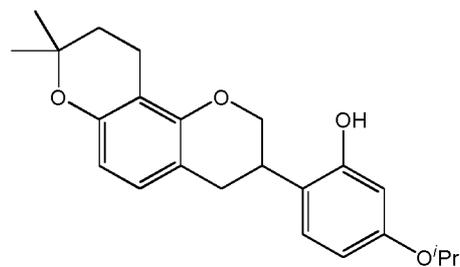
Compuesto 14,



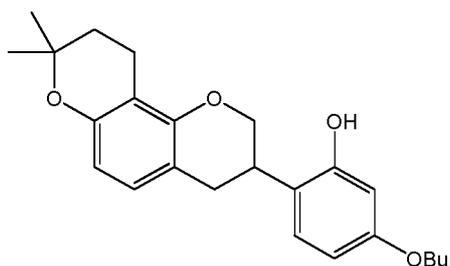
Compuesto 15,



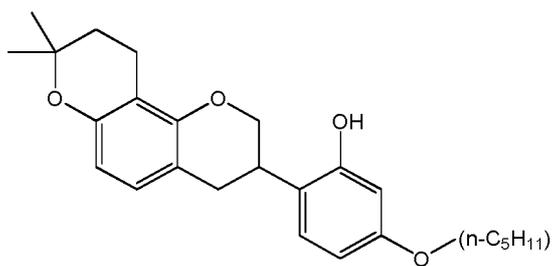
Compuesto 16,



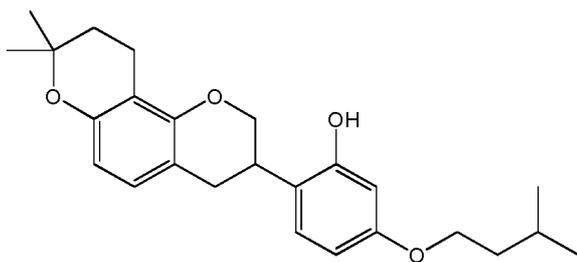
Compuesto 17,



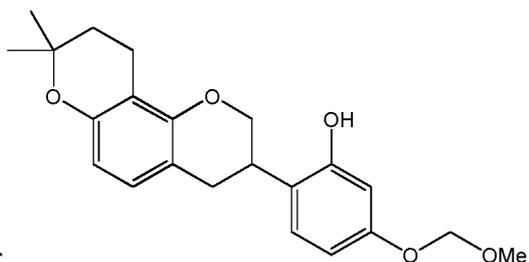
Compuesto 18,



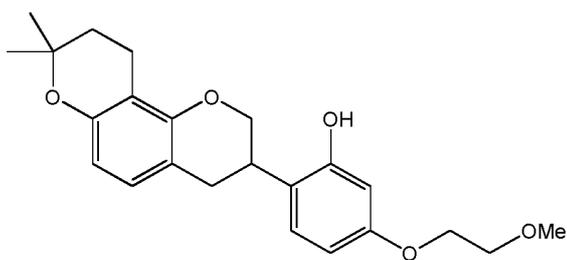
Compuesto 19,



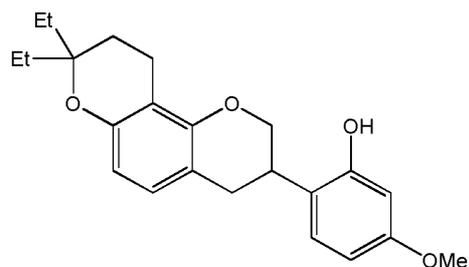
Compuesto 20,



Compuesto 21,



Compuesto 22 y



Compuesto 23

- 5 16. El compuesto de Fórmula (I') de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad inflamatoria es una o más de artritis reumatoide; artritis degenerativa; y las enfermedades inflamatorias que se producen a causa de asma, atopía, diabetes o infarto de miocardio.

FIG. 1

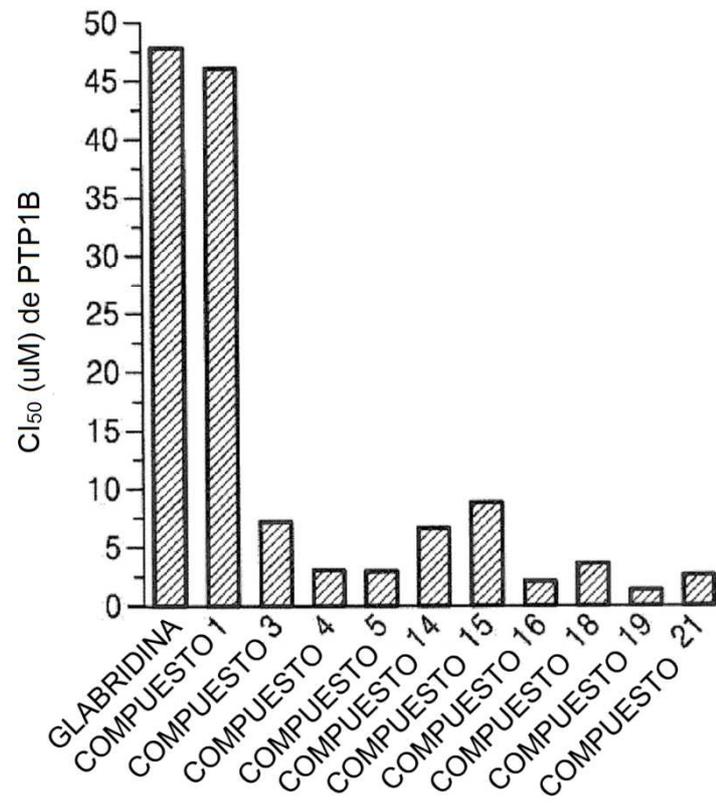


FIG. 2A

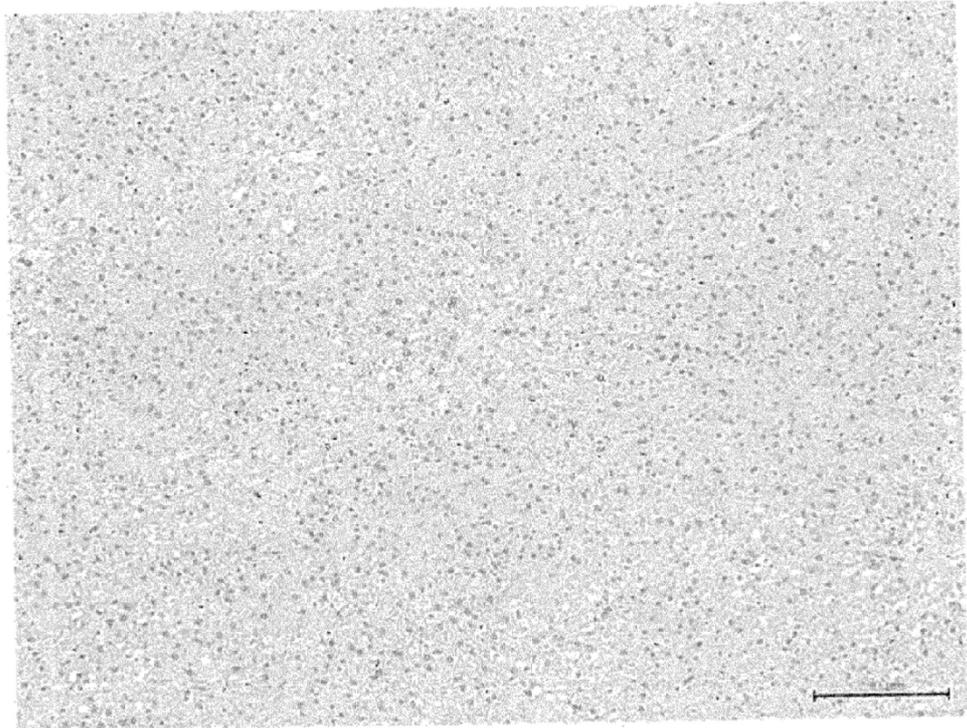


FIG. 2B

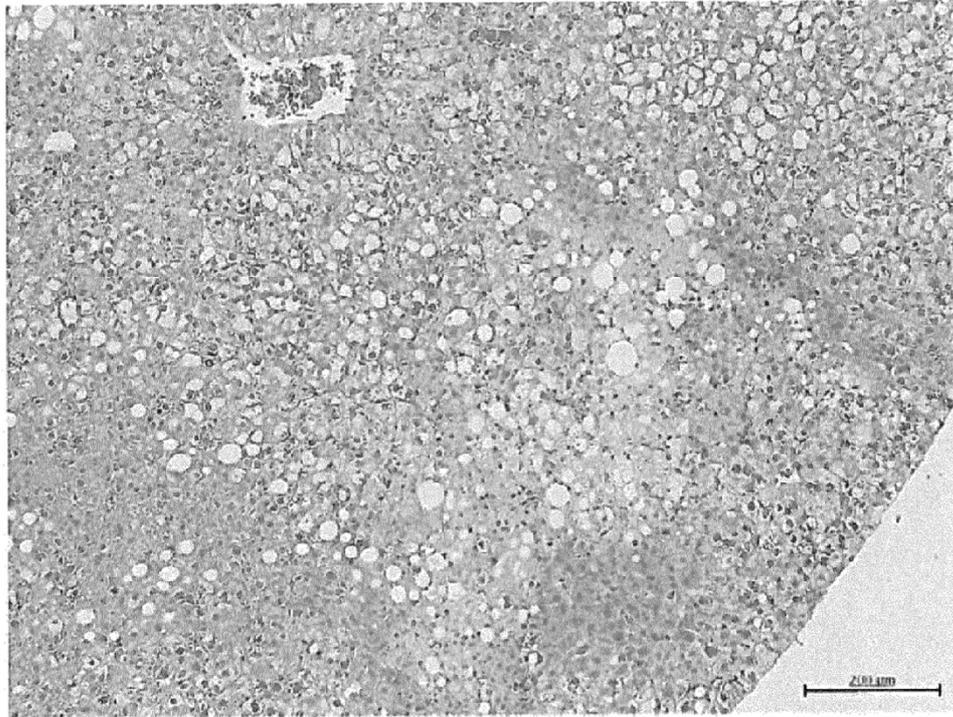


FIG. 3A

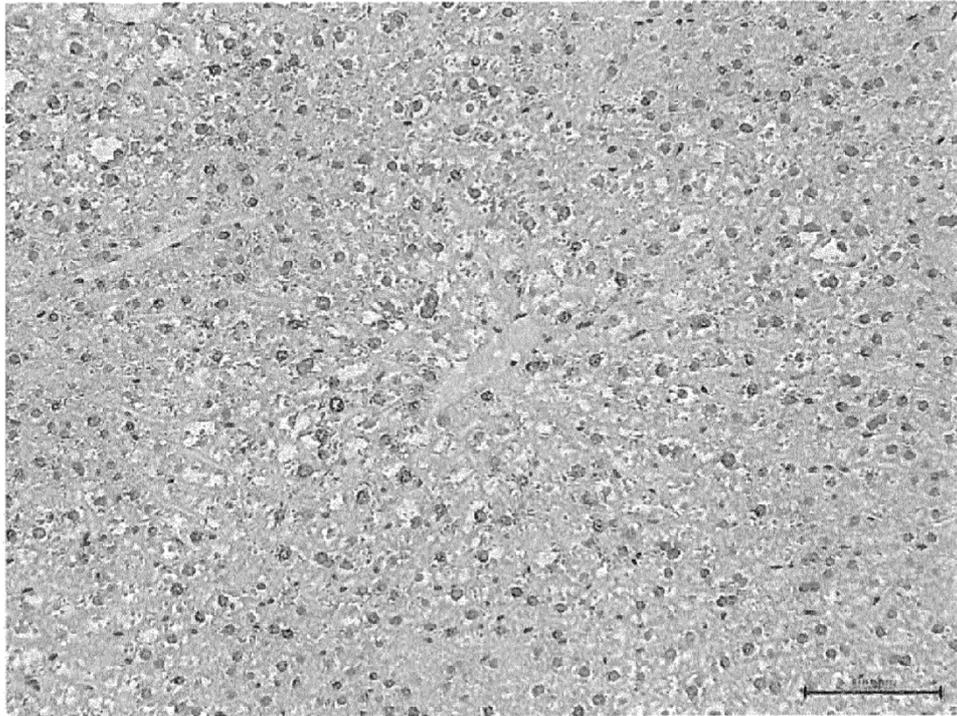


FIG. 3B

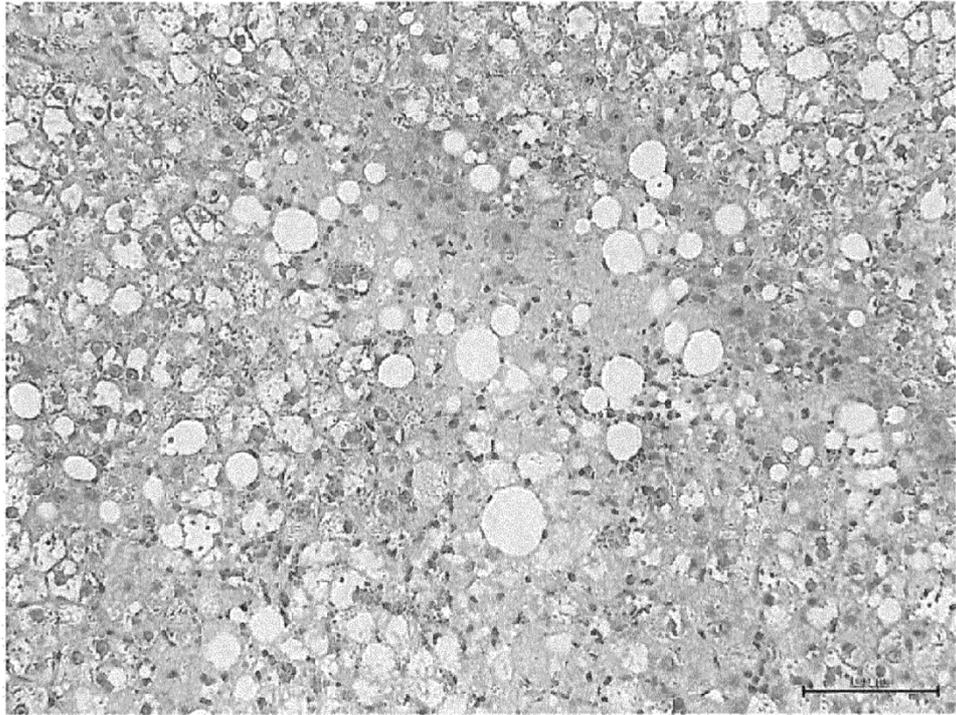


FIG. 4A

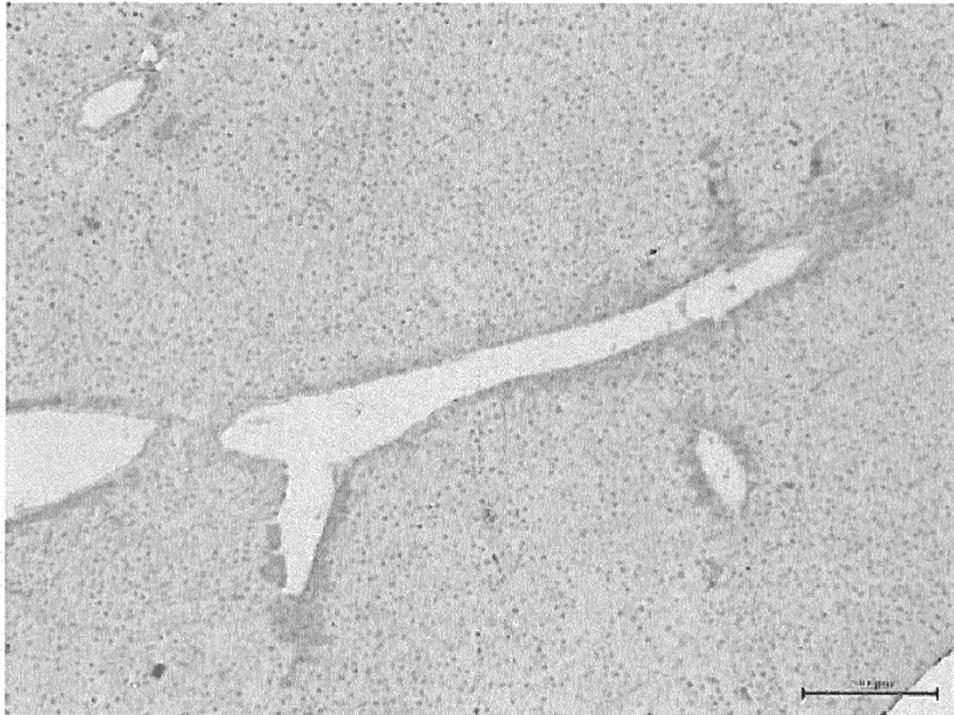


FIG. 4B

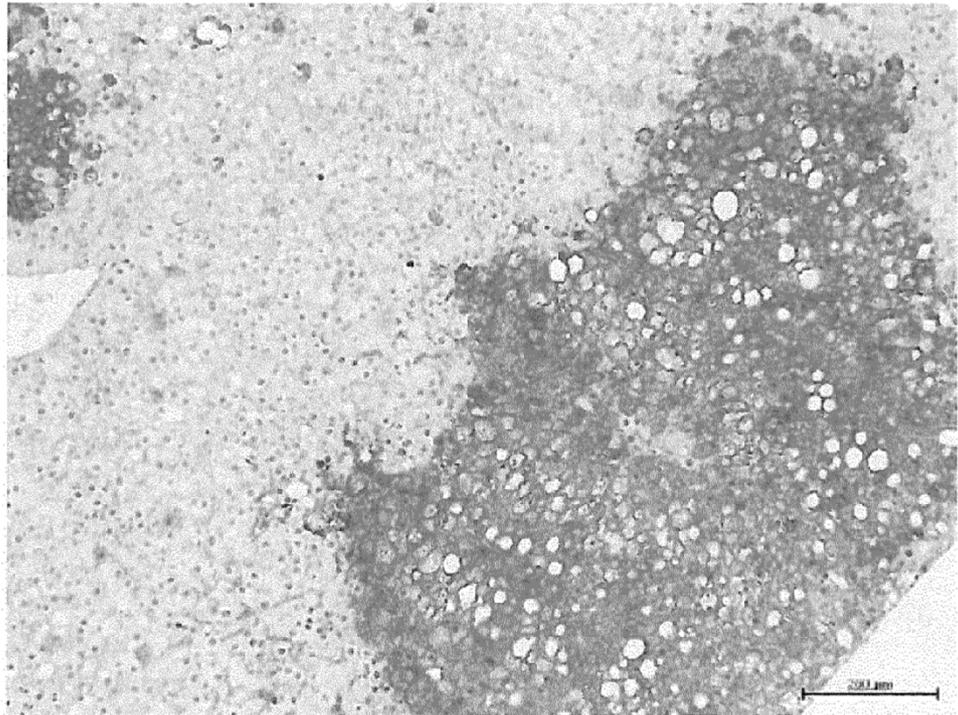


FIG. 5A

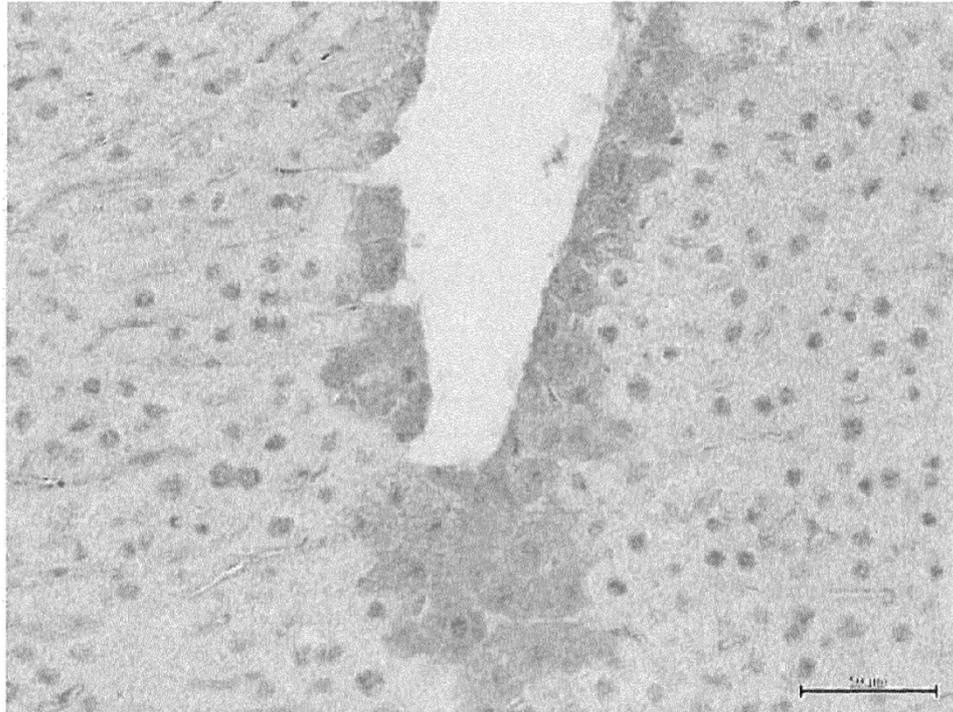


FIG. 5B

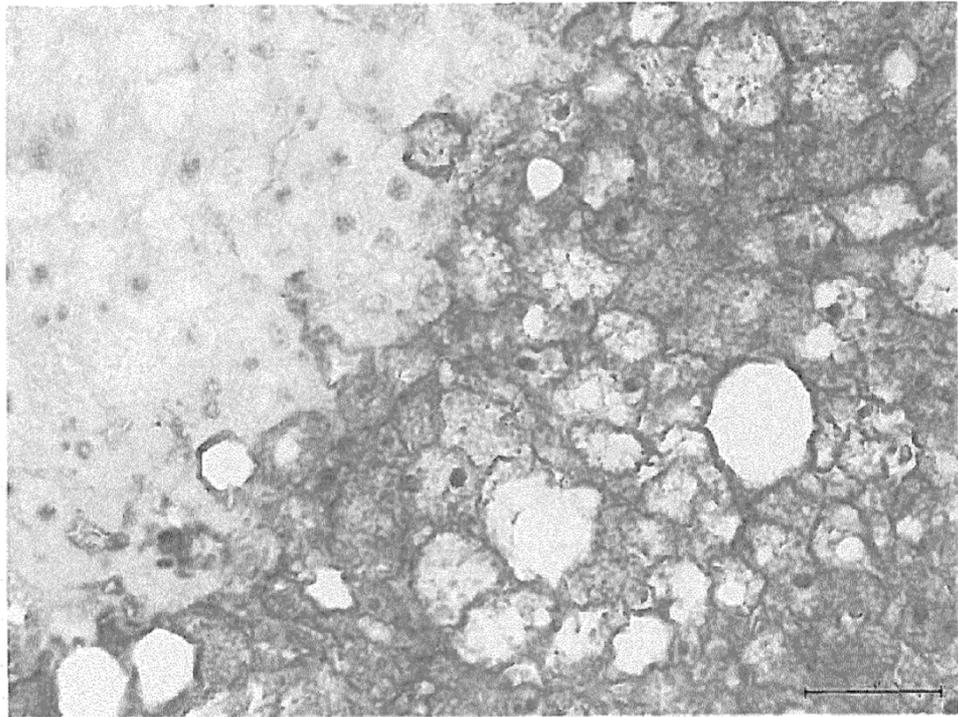


FIG. 6

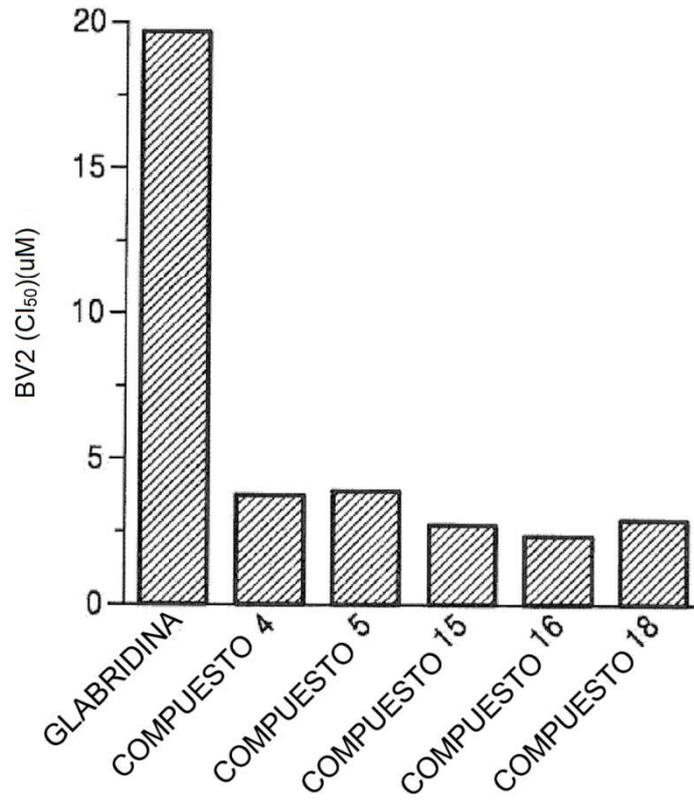


FIG. 7

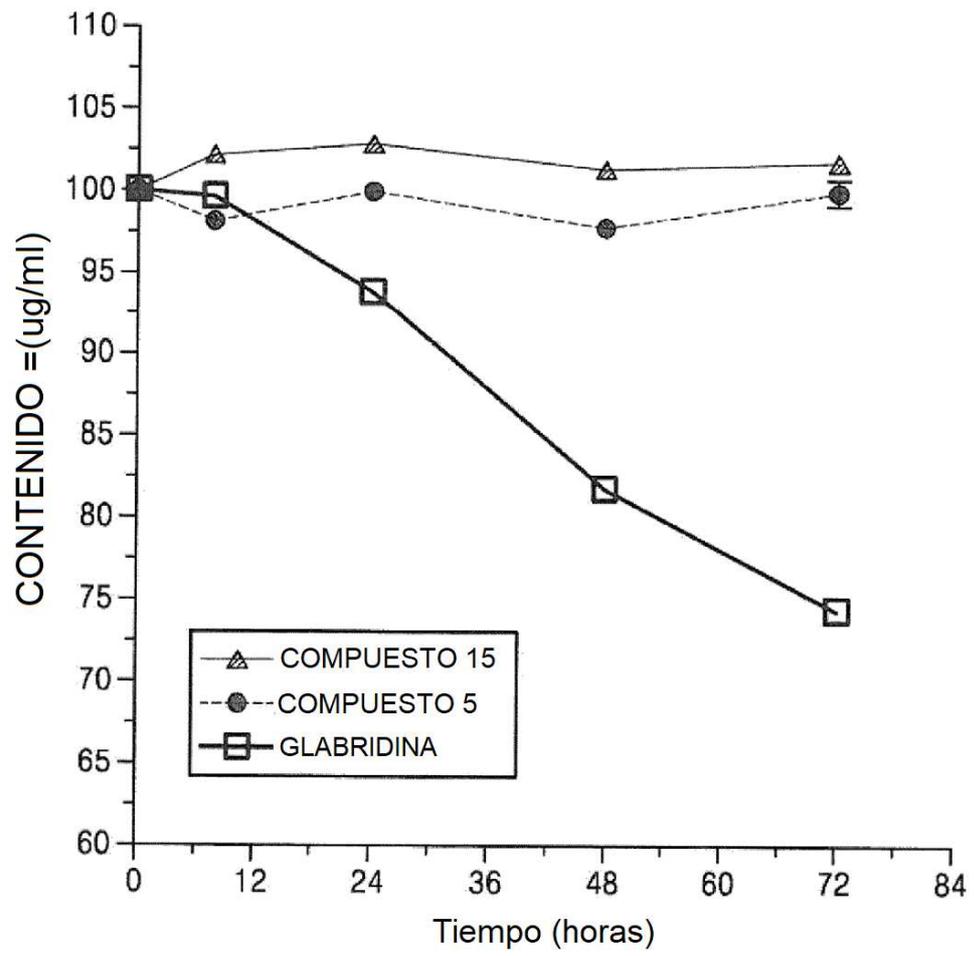


FIG. 8

