



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 250**

51 Int. Cl.:

**C07H 17/02** (2006.01)

**A61K 31/7056** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 19/06** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03784564 .1**

96 Fecha de presentación : **07.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1544208**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Derivado de pirazol en la composición medicinal que contiene el mismo, el uso medicinal del mismo, y un intermedio para la producción del mismo.**

30 Prioridad: **08.08.2002 JP 2002-232074**  
**05.11.2002 JP 2002-321729**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.09.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.09.2010**

73 Titular/es: **KISSEI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**19-48, Yoshino**  
**Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es: **Teranishi, Hirotaka;**  
**Fushimi, Nobuhiko;**  
**Yonekubo, Shigeru;**  
**Shimizu, Kazuo;**  
**Shibazaki, Toshihide y**  
**Isaji, Masayuki**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 345 250 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 pirazol en la composición medicinal que contiene el mismo, el uso medicinal del mismo, y un intermedio para la producción del mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de pirazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como medicamentos, composiciones farmacéuticas que los comprenden, sus usos farmacéuticos e intermedios para su producción.

Más concretamente, la presente invención se refiere a derivados de pirazol que tienen una actividad inhibitora de SGLT1 humano o sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia basal alterada, las complicaciones diabéticas o la obesidad, las composiciones farmacéuticas que los comprenden, sus usos farmacéuticos y los intermedios para su producción.

**Técnica anterior**

La diabetes es una de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida con los antecedentes del cambio de hábito de alimentación y la carencia de ejercicio. Por tanto, las terapias de dieta y ejercicio se realizan en pacientes con diabetes. Además, cuando son difíciles su control suficiente y funcionamiento continuo, el tratamiento con fármacos se realiza simultáneamente. Además, se ha confirmado mediante pruebas clínicas a gran escala que es necesario poner en práctica un control a largo plazo del nivel de azúcar en sangre estrictamente con el fin de evitar que aparezcan y avancen las complicaciones diabéticas en los pacientes con diabetes recibiendo tratamiento (véanse las siguientes Referencias 1 y 2). Además, muchos estudios epidemiológicos sobre la tolerancia alterada a la glucosa y la macroangiopatía muestran que la tolerancia alterada a la glucosa como tipo límite también es un factor de riesgo en la macroangiopatía así como en la diabetes. Así, se ha centrado la atención en la necesidad de mejorar la hiperglucemia postprandial (véase la siguiente Referencia 3).

En los últimos años, ha progresado el desarrollo de diversos agentes antidiabéticos con el antecedente de un rápido aumento de pacientes con diabetes. Por ejemplo, se utilizan inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, que retrasan la digestión de los carbohidratos y la absorción en el intestino delgado para mejorar la hiperglucemia postprandial. También se ha informado que la acarbosa, uno de los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, tiene un efecto preventivo o retardante de la incidencia de la diabetes mediante su aplicación a pacientes con tolerancia alterada a la glucosa (véase la siguiente Referencia 4). No obstante, puesto que los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa no afectan a los elevados niveles de glucosa mediante la ingestión de un monosacárido de glucosa (véase la siguiente Referencia 5), con los últimos cambios en las composiciones de azúcares en las comidas, se ha deseado desarrollar agentes que ejerzan una gama más amplia de actividades inhibitoras de la absorción de carbohidratos.

Mientras tanto, se ha sabido que SGLT1, el transportador de glucosa dependiente de sodio, existe en el intestino delgado controlando la absorción de carbohidratos. También se ha informado de que la insuficiencia de absorción de glucosa y galactosa aparece en pacientes con disfunción debida a anomalías congénitas de SGLT1 humano (véanse las siguientes Referencias 6-8). Además, se ha confirmado que SGLT1 está implicado en la absorción de glucosa y galactosa (véanse las siguientes Referencias 9 y 10).

Además, se confirma que el ARNm y la proteína de SGLT1 aumentan y la absorción de glucosas se acelera en ratas OLETF y ratas con síntomas diabéticos inducidos por estreptozotocina (véanse las siguientes Referencias 11 y 12). Generalmente en pacientes con diabetes, la digestión y absorción de carbohidratos aumentan. Por ejemplo, se confirma que el ARNm y la proteína de SGLT1 aumentan sumamente en el intestino delgado humano (véase la siguiente Referencia 13).

Por lo tanto, el bloqueo de la actividad de SGLT1 humano inhibe la absorción de carbohidratos tales como la glucosa en el intestino delgado, con posterioridad puede prevenir el aumento del nivel de azúcar en sangre. Especialmente, se considera que el retraso de la absorción de glucosa basado en el mecanismo anteriormente mencionado es eficaz para normalizar la hiperglucemia postprandial. Además, puesto que se cree que el aumento de SGLT1 en el intestino delgado contribuye a aumentar la absorción de carbohidratos, se ha deseado el rápido desarrollo de agentes, que tengan una potente actividad inhibitora de SGLT1 humano, para la prevención o el tratamiento de la diabetes.

Referencia 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 9, Vol. 329, Núm. 14, págs. 977-986;

Referencia 2: UK Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, 1998, 9, Vol. 352, Núm. 9131, págs. 837-853;

Referencia 3: Makoto, **TOMINAGA**, *Endocrinology & Diabetology*, 2001, 11, Vol. 13, Núm. 5, págs. 534-542;

Referencia 4: Jean-Louis **Chiasson** and 5 persons, *Lancet*, 2002, 6, Vol. 359, Núm. 9323, págs. 2072-2077;

## ES 2 345 250 T3

Referencia 5: Hiroyuki, **ODAKA** and 3 persons, *Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science*, 1992, Vol. 45, Núm. 1, págs. 27-31;

Referencia 6: Tadao, **BABA** and 1 person, Supplementary volume of *Nippon Rinsho*, *Ryoikibetsu Shokogun*, 1998, Núm. 19, págs. 552-554;

Referencia 7: Michihiro, **KASAHARA** and 2 persons, *Saishin Igaku*, 1996, 1, Vol. 51, Núm. 1, págs. 84-90;

Referencia 8: Tomofusa, **TSUCHIYA** and 1 person, *Nippon Rinsho*, 1997, 8, Vol. 5,5, Núm. 8, págs. 2131-2139;

Referencia 9: Yoshikatsu, **KANAI**, *Kidney and Dialysis*, 1998, 12, Vol. 45, edición extra, págs. 232-237;

Referencia 10: E. **Turk** and 4 persons, *Nature*, 1991, 3, Vol. 350, págs. 354-356;

Referencia 11: Y. **Fujita** and 5 persons, *Diabetology*, 1998, Vol. 41, págs. 1459-1466;

Referencia 12: J. **Dyer** and 5 persons, *Biochemical Society Transactions*, 1997, Vol. 25, p.479S;

Referencia 13: J. **Dyer** and 4 persons, *American Journal of Physiology*, 2002, 2, Vol. 282, Núm. 2, págs. G241-G248

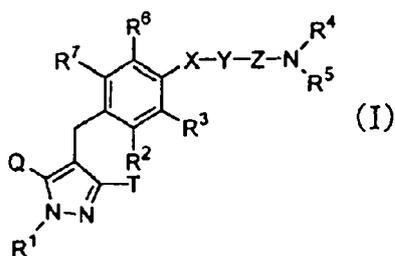
### Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han estudiado con la mayor seriedad para encontrar compuestos que tienen una actividad inhibidora de SGLT1 humano. Como resultado, se encontró que algunos derivados de pirazol representados por la siguiente fórmula general (I) muestran una actividad inhibidora de SGLT1 humano en el intestino delgado y ejercen una excelente actividad inhibidora en el aumento del nivel de glucosa en sangre como se muestra más abajo, formando de ese modo la base de la presente invención.

La presente invención está destinada a proporcionar derivados de pirazol novedosos que ejercen una excelente actividad inhibidora del aumento del nivel de glucosa en sangre mostrando una actividad inhibidora de SGLT1 humano e inhibiendo la absorción de un carbohidrato tal como la glucosa en el intestino delgado, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y a proporcionar las composiciones farmacéuticas que los comprenden, sus usos farmacéuticos y los intermedios para su producción.

Esto es, la presente invención se refiere a

[1] un derivado de pirazol representado por la fórmula general:

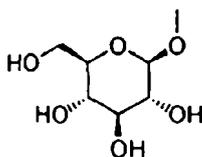


donde

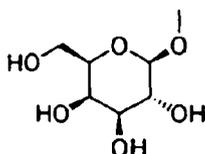
R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el anillo;

## ES 2 345 250 T3

uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula:



o un grupo representado por la fórmula:



mientras que el otro representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, un grupo alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o un grupo de fórmula general: -A-R<sup>8</sup> donde A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, un grupo etileno, -OCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>O-; y R<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alqueniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxi, un grupo alcocarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo ciano y un grupo nitro, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Y representa un enlace sencillo, un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquenileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con la condición de que X es un enlace sencillo cuando Y es un enlace sencillo;

Z representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (i), o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup>; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

el grupo sustituyente (i) consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxiálquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureido, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfamida, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, un grupo de fórmula general:

-CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxiálquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) amino], un grupo ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sulfonilamino y un grupo carbamilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede tener un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como sustituyente,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

## ES 2 345 250 T3

[2] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [1] donde Y representa un grupo alquilenos  $C_1-C_6$  o un grupo alquilenos  $C_1-C_6$ ; uno de  $R^4$  y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que tiene los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el siguiente grupo sustituyente (i), el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (i); y el grupo sustituyente (i) consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilo ( $C_1-C_6$ )amino, un grupo mono o di[hidroxiálquilo( $C_1-C_6$ )amino], un grupo ureido, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(alquilo  $C_1-C_6$ )ureido, un grupo mono o di(alquilo  $C_1-C_6$ )sulfamida, un grupo acil( $C_2-C_7$ )amino, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ )sulfonilamino, un grupo de fórmula general:

$-CON(R^9)R^{10}$  donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilo( $C_1-C_6$ )amino, un grupo mono o di[hidroxiálquilo( $C_1-C_6$ )amino], un grupo ureido, un grupo mono o dialquilo( $C_1-C_6$ )ureido, un grupo acil( $C_2-C_7$ )amino, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ )sulfonilamino y un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxiálquilo  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_6$ , un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxiálquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo amino cíclico aromático  $C_1-C_4$  que puede tener un grupo alquilo  $C_1-C_6$  como sustituyente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[3] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [2] donde uno de  $R^4$  y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que tiene un grupo seleccionado entre los siguientes grupos sustituyentes (iA), el otro representa un átomo de hidrógeno; y el grupo sustituyente (iA) es un grupo de fórmula general:

$-CON(R^{9A})R^{10A}$  donde  $R^{9A}$  y  $R^{10A}$  se unen junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxiálquilo  $C_1-C_6$ , o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[4] un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[3] donde X representa un enlace sencillo; e Y representa un grupo trimetileno o un grupo 1-propenileno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

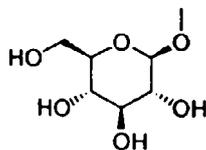
[5] un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[3] donde X representa un átomo de oxígeno; e Y representa un grupo etileno o un grupo trimetileno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[6] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [1] donde X representa un enlace sencillo; Y representa un enlace sencillo; uno de  $R^4$  y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que tiene los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el siguiente grupo sustituyente (iB), el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (iB); y el grupo sustituyente (iB) consiste en un grupo ureido, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(alquilo  $C_1-C_6$ )ureido, un grupo mono o dialquilo( $C_1-C_6$ )sulfamida, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ )sulfonilamino, un grupo de fórmula general:

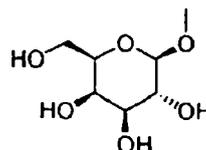
$-CON(R^{9B})R^{10B}$  donde uno de  $R^{9B}$  y  $R^{10B}$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que tiene los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilo ( $C_1-C_6$ )amino, un grupo mono o di[hidroxiálquilo( $C_1-C_6$ )amino], un grupo ureido, un grupo mono o di(alquilo  $C_1-C_6$ )ureido, un grupo acil( $C_2-C_7$ )amino, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ )sulfonilamino y un grupo carbamoilo, el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilo( $C_1-C_6$ )amino, un grupo mono o di[hidroxiálquilo( $C_1-C_6$ )amino], un grupo ureido, un grupo mono o dialquilo( $C_1-C_6$ )ureido, un grupo acil( $C_2-C_7$ )amino, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ )sulfonilamino y un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxiálquilo  $C_1-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_6$ , un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxiálquilo  $C_1-C_6$ , y un grupo amino cíclico aromático  $C_1-C_4$  que puede tener un grupo alquilo  $C_1-C_6$  como sustituyente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

## ES 2 345 250 T3

[7] un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[6] donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; T representa un grupo representado por la fórmula:

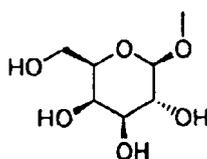


o un grupo representado por la fórmula:



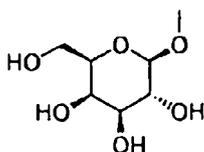
Q representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[8] un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[6] donde uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula:



el otro representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

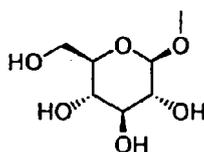
[9] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [7] o [8] donde T representa un grupo representado por la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

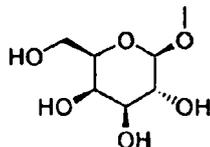
[10] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [7] o [9] donde Q representa un grupo isopropilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[11] un profármaco de un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[10] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde T representa un grupo representado por la fórmula:



## ES 2 345 250 T3

o un grupo representado por la fórmula:



en el que el grupo hidroxilo de la posición 4 está sustituido con un grupo glucopiranosilo o un grupo galactopiranosilo, o el grupo hidroxilo de la posición 6 está sustituido con un grupo glucopiranosilo, un grupo galactopiranosilo, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilalcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo o un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

[12] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [1] que es un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

4-[(4-{3-[1-carbamoyl-1-(metil)etilcarbamoyl]propil}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hidroxi)etil}piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{2-(dimetilamino)etilcarbamoyl}-1-(metil)etilcarbamoyl]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol;

4-[(4-{3-[1-(2-amino)etilcarbamoyl]-1-(metil)etilcarbamoyl]propil}fenil)metil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{(piperazin-1-il)carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}propil}fenil)metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-hidroxi)etil}piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl]-propil)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{(4-metil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}-propil}fenil)metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{(4-isopropil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}-propil}fenil)metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoyl]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoyl]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{2-[1-{4-(2-hidroxi)etil}piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}etoxi)-2-metilfenil]metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoyl]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-{4-(2-hidroxi)etil}piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}etoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{2-[1-{(piperazin-1-il)carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}etoxi)-2-metilfenil]metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{(piperazin-1-il)carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}propil)-2-metilfenil]metil]-1H-pirazol;

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-{(piperazin-1-il)carbonil}-1-(metil)etilcarbamoyl}propoxi)-2-metilfenil]metil]-1H-pirazol;

## ES 2 345 250 T3

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[4-(metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

4-{[2-fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol];

4-{[2-cloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol, y

sus sales farmacéuticamente aceptables;

[13] un derivado de pirazol descrito en el anterior apartado [12] que es un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[4-(metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-etoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol];

4-{[2-fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol, y

sus sales farmacéuticamente aceptables;

[14] una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[15] un inhibidor de SGLT1 humano que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

## ES 2 345 250 T3

[16] un agente para inhibir la hiperglucemia postprandial que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

5 [17] un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia, que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10 [18] un agente para la prevención o el tratamiento descrito en el anterior apartado [17] donde la enfermedad asociada con la hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico, la aterosclerosis, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia y la gota;

15 [19] un agente para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa o la glucemia basal alterada en la diabetes en un sujeto, que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

20 [20] un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con el incremento del nivel de galactosa en sangre, que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[21] un agente para la prevención o el tratamiento descrito en el anterior apartado [20] donde la enfermedad asociada con el incremento del nivel de galactosa en sangre es la galactosemia;

25 [22] una composición farmacéutica descrita en el anterior apartado [14] donde la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida;

[23] un agente descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [15]-[21] donde la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida;

[24] un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia;

35 [25] un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto;

40 [26] el uso de un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia;

[27] el uso de un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto;

45 [28] una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antiarregios, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fibrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un sequestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor

## ES 2 345 250 T3

de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha_2$ , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario;

[29] una combinación farmacéutica, que comprende (A) un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antiarregios, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta_3$ , un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha_2$ , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia;

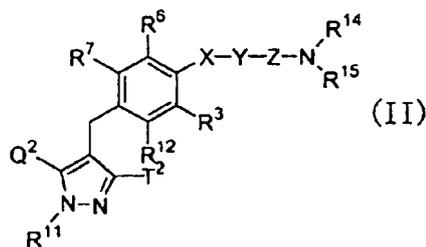
[30] una combinación farmacéutica, que comprende (A) un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antiarregios, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta_3$ , un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa y un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha_2$ , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto;

## ES 2 345 250 T3

[31] el uso de (A) un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia;

[32] el uso de (A) un derivado de pirazol descrito en uno cualquiera de los anteriores apartados [1]-[13], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto;

[33] un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



15 donde

$R^{11}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alqueno  $C_2-C_6$ , un grupo hidroxialquilo  $C_2-C_6$  que puede tener un grupo protector, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , o un grupo arilalquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  en el anillo;

25 uno de  $Q^2$  y  $T^2$  representa un grupo 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi o un grupo 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi, mientras que el otro representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo haloalquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con alcoxi  $C_1-C_6$  o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ ;

30  $R^{12}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio, un grupo haloalquilo  $C_1-C_6$ , un grupo halo (alcoxi  $C_1-C_6$ ), un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido, un grupo alcoxi  $C_2-C_6$  sustituido con cicloalquilo  $C_3-C_7$  o un grupo de fórmula general:  $-A-R^{18}$  donde A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, un grupo etileno,  $-OCH_2-$  o  $-CH_2O-$ ; y  $R^{18}$  representa un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_6$ , un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alqueno  $C_2-C_6$ , un grupo haloalquilo  $C_1-C_6$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1-C_6$  que puede tener un grupo protector, un grupo carboxi que puede tener un grupo protector, un grupo alcocarbonilo  $C_2-C_7$ , un grupo ciano y un grupo nitro, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;

X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

45 Y representa un enlace sencillo, un grupo alqueno  $C_1-C_6$  o un grupo alqueno  $C_1-C_6$  con la condición de que X es un enlace sencillo cuando Y es un enlace sencillo;

Z representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo;

50  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (ii), o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxialquilo  $C_1-C_6$  que puede tener un grupo protector;

55  $R^3$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ ; y

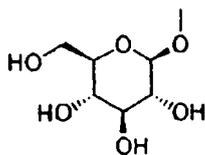
60 el grupo sustituyente (ii) consiste en un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono o dialquil( $C_1-C_6$ )amino que puede tener un grupo protector, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(hidroxialquil( $C_1-C_6$ )amino) que puede tener un grupo protector, un grupo ureido, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(alquil  $C_1-C_6$ )sulfamida, un grupo acil( $C_2-C_7$ )amino, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilamino, un grupo de fórmula general:  $-CON(R^{19})R^{20}$  donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono o dialquil( $C_1-C_6$ )amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono o di(hidroxialquil( $C_1-C_6$ )amino) que puede tener un grupo protector, un grupo ureido, un grupo mono o di(alquil  $C_1-C_6$ )ureido, un grupo acil( $C_2-C_7$ )amino, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilamino y

un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un grupo protector, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un grupo protector, y un grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede tener un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como sustituyente, o una de sus sales; y similares.

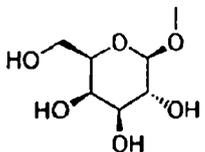
En la presente invención, el término “grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo, un grupo hexilo o similares; el término “grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo alquilenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno grupo, un grupo propileno, un grupo 1,1-dimetiletieno o similares; el término “hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con un grupo hidroxilo; el término “grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo, un grupo hexilo o similares; el término “grupo hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con un grupo hidroxilo, tal como un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo o similares; el término “grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi, un grupo hexiloxi grupo o similares; el término “grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior; el término “grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior, tal como un grupo metoximetoxi o similares; el término “grupo alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo alquilenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 2-metilalilo o similares; el término “grupo alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo alquilenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como un grupo vinileno, un grupo propenileno o similares; el término “grupo alqueniolo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior excepto por un grupo metoxi que tiene un enlace insaturado, tal como un grupo aliloxi o similares; el término “grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio” significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *sec*-butiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo *terc*-pentiltio, un grupo hexiltio o similares; el término “grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino” significa un grupo amino mono-sustituido con el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior o di-sustituido con los mismos o diferentes grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> definidos antes; el término “grupo mono o di[hidroxi(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]amino” significa un grupo amino mono-sustituido con el grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior o di-sustituido con los mismos o diferentes grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes; el término “grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido” significa un grupo ureido mono-sustituido con el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior o di-sustituido con los mismos o diferentes grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> definidos antes; el término “grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfamido” significa un grupo sulfamido mono-sustituido con el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior o di-sustituido con los mismos o diferentes grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha definido antes; el término “grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino” significa un grupo amino sustituido con un grupo acilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tales como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo o similares; el término “grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino” significa un grupo amino sustituido con un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo o similares; el término “grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” significa un grupo ciclopropilo grupo, un grupo ciclobutilo grupo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo; el término “grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” significa el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anterior; el término “grupo alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” significa el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior excepto para un grupo metoxi sustituido con el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anterior; el término “grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anterior que contiene los mismos o diferentes 1 o 2 heteroátomos distintos de la posición de unión seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo, que está derivado de morfolina, tiomorfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolina, piperidina, piperazina, pirazolidina o similares; el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de bromo; el término “haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno definidos antes, tal como un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo o similares; el término “haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno como se ha definido antes; el término “grupo alcoxycarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>” significa un grupo alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tales como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo,

un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo *sec*-butoxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo, un grupo *terc*-pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo o similares; el término “grupo arilo” significa un grupo hidrocarbonado aromático mono a tricíclico tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo, o similares; el término “grupo arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” significa el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior sustituido con el grupo arilo anterior; el término “grupo heteroarilo” significa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contenía los mismos o diferentes 1 a 4 heteroátomos distintos de la posición de unión seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo, que está derivado de tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, tetrazol, furazano o similares; el término “grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” significa un grupo amino monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que puede contener un heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno de la posición de unión seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo, tal como un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo 1-aziridinilo, un grupo 1-azetidino, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo 1-imidazolidinilo, un grupo 1-piperazinilo, un grupo pirazolidinilo o similares; el término “grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” significa un grupo amino monocíclico aromático de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno distintos del átomo de nitrógeno en la posición de unión, tal como un grupo 1-imidazolilo, un grupo 1-pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo 1-tetrazolilo o similares; el término “grupo protector de hidroxilo” significa un grupo protector de hidroxilo utilizado en síntesis orgánicas generales tales como un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo alilo o similares; el término “grupo protector de amino” significa un grupo protector de amino utilizado en síntesis orgánicas generales tales como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo trifluoroacetilo o similares; y el término “grupo protector de carboxi” significa un grupo protector de carboxi utilizado en síntesis orgánicas generales tales como un grupo bencilo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo alilo o similares.

En la presente invención, por ejemplo, R<sup>1</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y es más preferiblemente un átomo de hidrógeno; T es preferiblemente un grupo de fórmula:



o un grupo de fórmula:

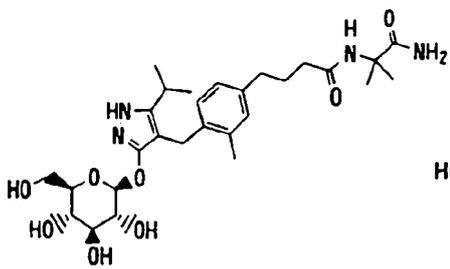


Q es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y es más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en Q es preferiblemente un grupo etilo o un grupo isopropilo, y es más preferiblemente un grupo isopropilo; X es preferiblemente un enlace sencillo o un átomo de oxígeno. Además, cuando X es un enlace sencillo, Y es preferiblemente un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquenilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y es más preferiblemente un grupo trimetileno o un grupo 1-propenilenilo; y cuando X es un átomo de oxígeno, Y es preferiblemente un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y es más preferiblemente un grupo etileno o un grupo trimetileno. Z es preferiblemente un grupo carbonilo; R<sup>2</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o un grupo de fórmula general: -A-R<sup>8</sup> donde A y R<sup>8</sup> tienen los mismos significados que se han definido antes, y es más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo; uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene de 1 a 3 grupos hidroxilo o un grupo de fórmula general:

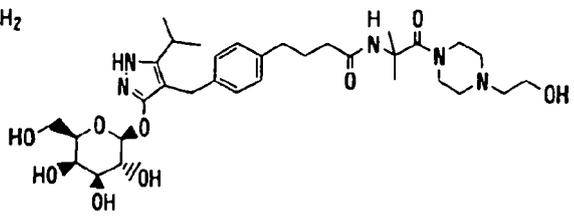
-CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureido, un grupo mono o di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino y un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mientras que el otro es preferiblemente un átomo de hidrógeno, y uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene un grupo de fórmula general: -CON(R<sup>9A</sup>)R<sup>10A</sup> donde R<sup>9A</sup> y R<sup>10A</sup> se unen junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mientras que el otro es más preferiblemente un átomo de hidrógeno; y R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y todos ellos son más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En cuanto a los compuestos concretos de la presente invención, se ilustran los compuestos descritos en los Ejemplos 1-116. Específicamente, son preferibles los siguientes compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables,

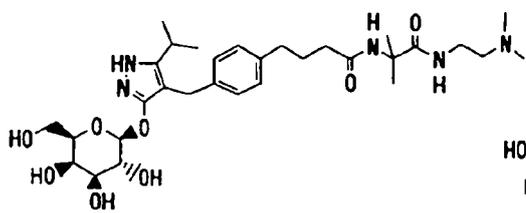
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



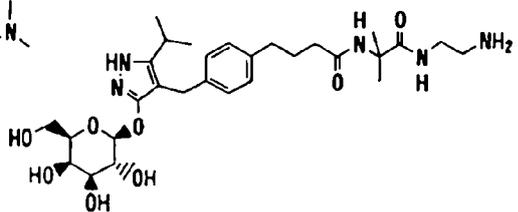
[Ejemplo 44]



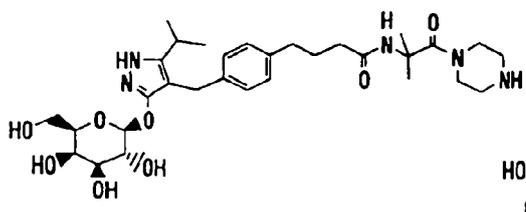
[Ejemplo 48]



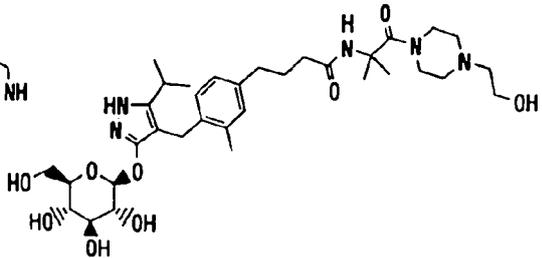
[Ejemplo 52]



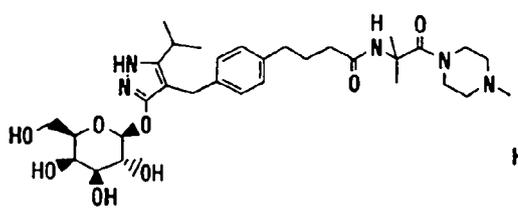
[Ejemplo 56]



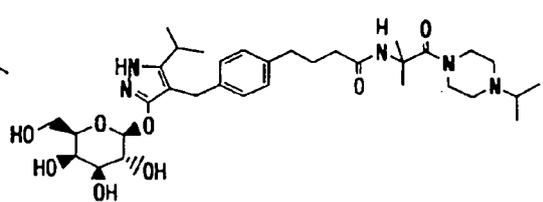
[Ejemplo 57]



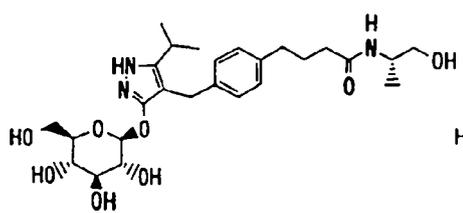
[Ejemplo 59]



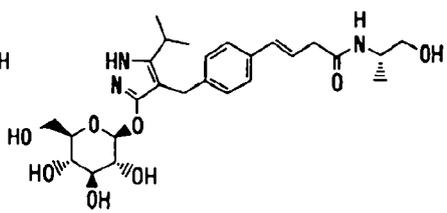
[Ejemplo 61]



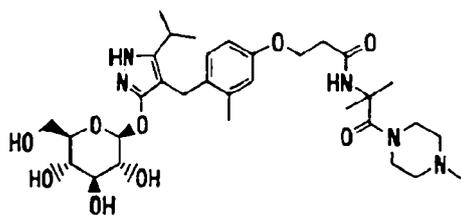
[Ejemplo 62]



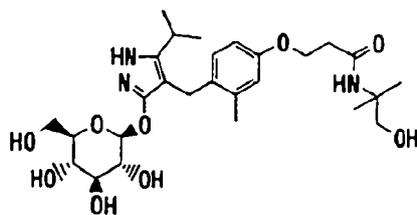
[Ejemplo 66]



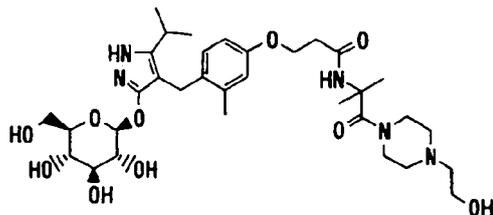
[Ejemplo 73]



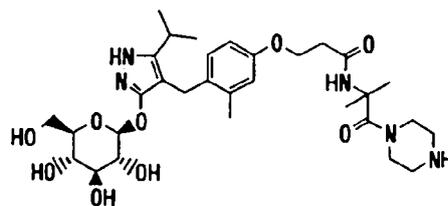
[Ejemplo 85]



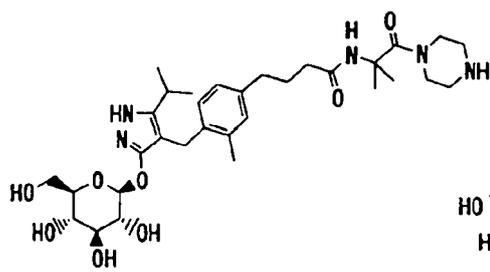
[Ejemplo 87]



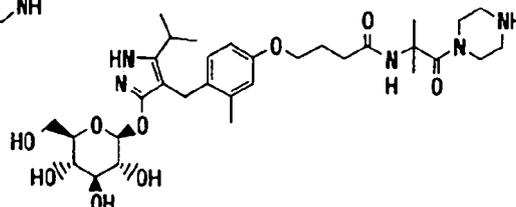
[Ejemplo 89]



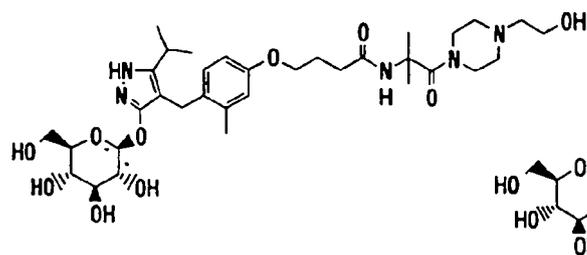
[Ejemplo 99]



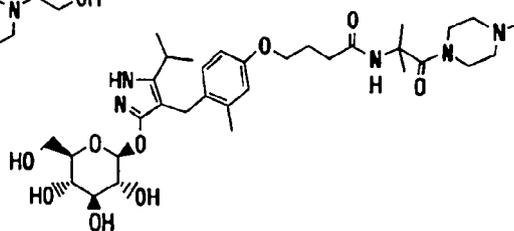
[Ejemplo 103]



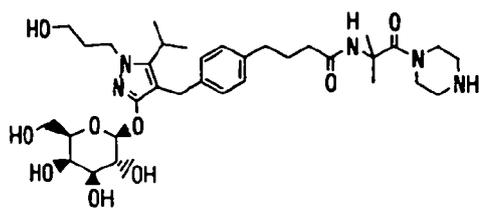
[Ejemplo 105]



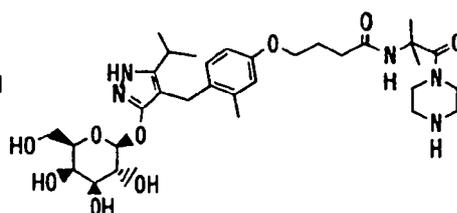
[Ejemplo 106]



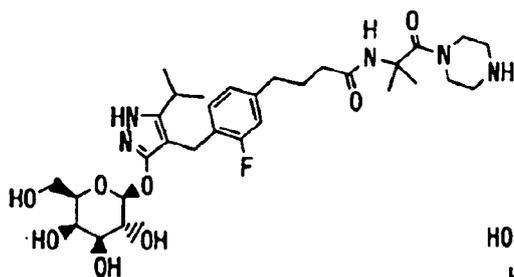
[Ejemplo 107]



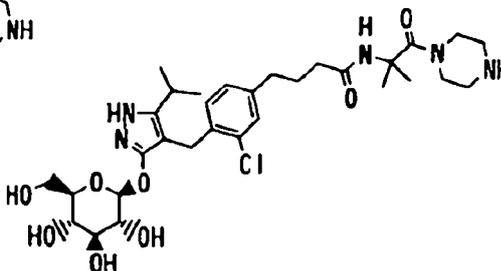
[Ejemplo 109]



[Ejemplo 112]



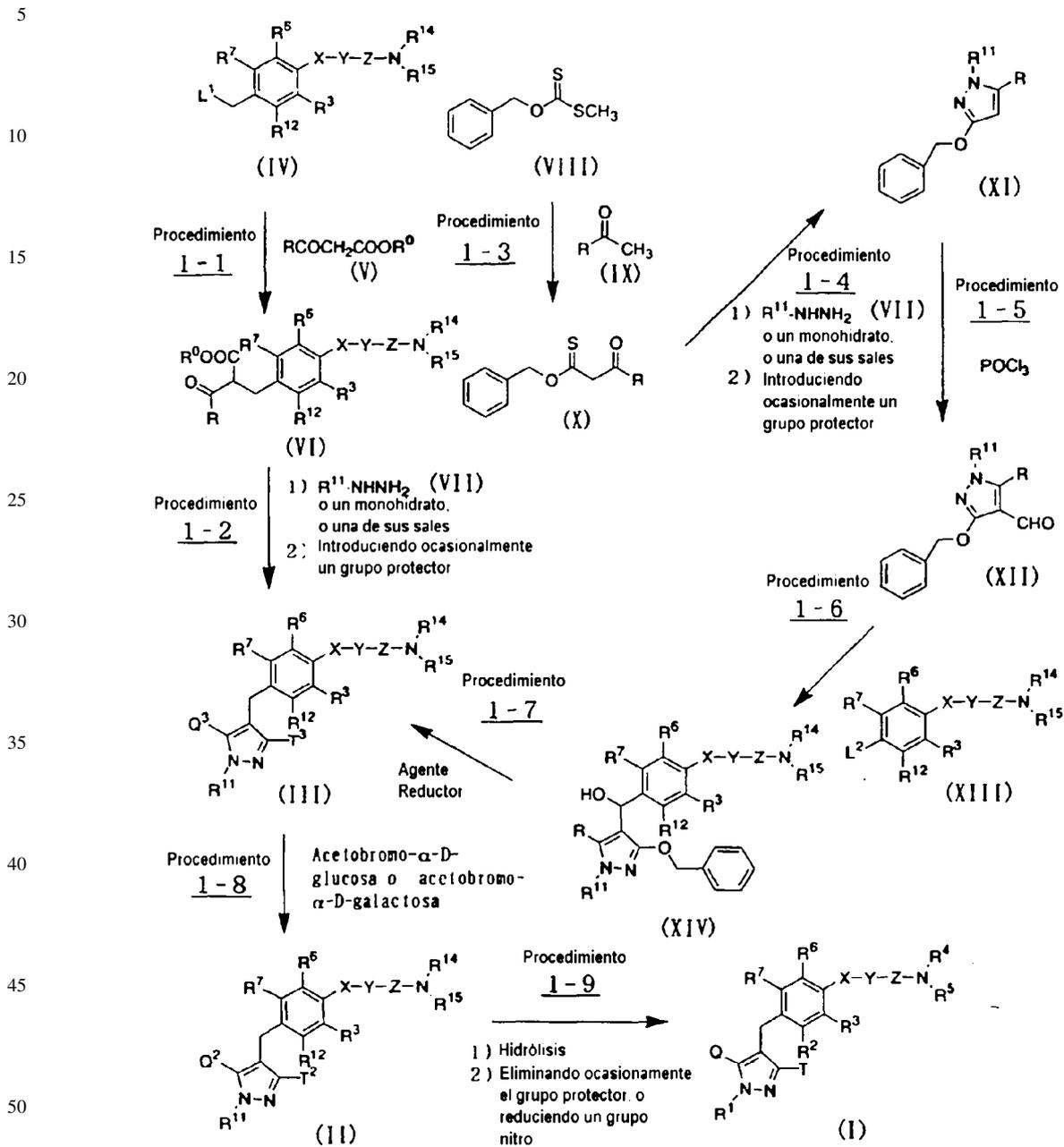
[Ejemplo 115]



[Ejemplo 116]

y son más preferibles 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{2-[1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-[(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{2-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol; 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol; 4-[[2-fluoro-4-(3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:



55 donde L<sup>1</sup> representa un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, un grupo mesiloxi, un grupo tosiloxi o similares; L<sup>2</sup> representa MgBr, MgCl, MgI, ZnI, ZnBr, ZnCl o un átomo de litio; R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; R<sup>0</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; uno de Q<sup>3</sup> y T<sup>3</sup> representa un grupo hidroxilo, el otro representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Q, Q<sup>2</sup>, T, T<sup>2</sup>, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido antes.

Procedimiento 1-1

65 Un compuesto representado por la anterior fórmula general (VI) se puede preparar condensando un derivado bencílico representado por la anterior fórmula general (IV) con un cetoacetato representado por la anterior fórmula general (V) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o t-butoxido de potasio en un disolvente inerte. En cuan-

## ES 2 345 250 T3

to al disolvente inerte utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano, *N,N*-dimetilformamida, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura de reacción a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

5

### Procedimiento 1-2

Un derivado de bencilpirazol representado por la anterior fórmula general (III) se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (VI) con un compuesto de hidrazina representado por la anterior fórmula general (VII) o uno de sus monohidratos, o una de sus sales en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte, e introduciendo un protector de hidrógeno de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción de condensación, por ejemplo, se puede ilustrar tolueno, tetrahydrofurano, cloroformo, metanol, etanol, una de sus mezclas disolventes y similares, y en cuanto a la base, por ejemplo, se pueden ilustrar trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura de reacción a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. El derivado de bencilpirazol obtenido representado por la anterior fórmula general (III) se puede utilizar también en el procedimiento subsiguiente después de convertirlo adecuadamente en una de sus sales de la manera habitual.

20

### Procedimiento 1-3

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (X) se puede preparar condensando un compuesto éster ditiocarbonato representado por la anterior fórmula general (VIII) con un compuesto cetónico representado por la anterior fórmula general (IX) en presencia de una base tal como amido sódico en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar tolueno y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -20°C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

30

### Procedimiento 1-4

Un derivado de benciloxipirazol representado por la anterior fórmula general (XI) se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (X) con un compuesto de hidrazina representado por la anterior fórmula general (VII) o uno de sus monohidratos, o una de sus sales en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte, e introduciendo un protector de hidrógeno de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción de condensación, por ejemplo, se pueden ilustrar acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

40

### 45 Procedimiento 1-5

Un derivado aldehído de pirazol representado por la anterior fórmula general (XII) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XI) a reacción de Vilsmeier utilizando oxiclورو de fósforo y *N,N*-dimetilformamida en diferentes disolventes. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

50

### 55 Procedimiento 1-6

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIV) se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (XII) con un reactivo de Grignard, un reactivo de Reformatsky o un reactivo de litio representado por la anterior fórmula general (XIII) en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar tetrahydrofurano, éter dietílico, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -78°C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

60

65

## ES 2 345 250 T3

### Procedimiento 1-7

Un derivado de bencilpirazol representado por la anterior fórmula general (III) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XIV) a hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente inerte, y en el caso de un compuesto que tenga algún átomo de azufre representado por la anterior fórmula general (XIV), sometiendo el compuesto resultante a tratamiento con ácido en una solución acuosa de ácido trifluoroacético y sulfuro de dimetilo usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo durante 30 minutos a 1 día según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, isopropanol, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura de reacción a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. El derivado de bencilpirazol obtenido representado por la anterior fórmula general (III) se puede utilizar también en el procedimiento subsiguiente después de convertirlo adecuadamente en una de sus sales de la manera habitual.

### Procedimiento 1-8

[1] En caso de que uno de Q<sup>3</sup> y T<sup>3</sup> sea un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> en un derivado de bencilpirazol representado por la anterior fórmula general (III), se puede preparar un compuesto correspondiente representado por la anterior fórmula general (II) de la presente invención sometiendo un derivado de bencilpirazol correspondiente representado por la anterior fórmula general (III) a glicosidación utilizando acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa o acetobromo- $\alpha$ -D-galactosa en presencia de una base tal como carbonato de plata, hidruro de sodio o similares en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar tetrahidrofurano, dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura de reacción a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

[2] En caso de que uno de Q<sup>3</sup> y T<sup>3</sup> sea un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en un derivado de bencilpirazol representado por la anterior fórmula general (III), se puede preparar un compuesto correspondiente representado por la anterior fórmula general (II) de la presente invención sometiendo un derivado de bencilpirazol correspondiente representado por la anterior fórmula general (III) a glicosidación utilizando acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa o acetobromo- $\alpha$ -D-galactosa en presencia de una base tal como carbonato de potasio o similares en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar tetrahidrofurano, acetonitrilo, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura de reacción a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

[3] En caso de que uno de Q<sup>3</sup> y T<sup>3</sup> sea un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> en un derivado de bencilpirazol representado por la anterior fórmula general (III), se puede preparar también un compuesto correspondiente representado por la anterior fórmula general (II) de la presente invención sometiendo un derivado de bencilpirazol correspondiente representado por la anterior fórmula general (III) a glicosidación utilizando acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa o acetobromo- $\alpha$ -D-galactosa en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o similares y un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de benciltri(*n*-butil)amonio, bromuro de benciltri(*n*-butil)amonio, hidrogenosulfato de tetra(*n*-butil)amonio o similares en un disolvente inerte que contenga agua. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar diclorometano, tolueno, benzotrifluoruro, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

El derivado de bencilpirazol glicosilado representado por la anterior fórmula general (II) se puede utilizar también en el procedimiento subsiguiente después de convertirlo adecuadamente en una de sus sales y separándolo de la manera habitual.

### Procedimiento 1-9

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (II) a hidrólisis alcalina, y eliminando un grupo protector o sometiendo un grupo nitro del compuesto resultante a reducción según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una de sus mezclas disolventes y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar por ejemplo, hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. Como se ha mencionado antes, en el caso de los compuestos

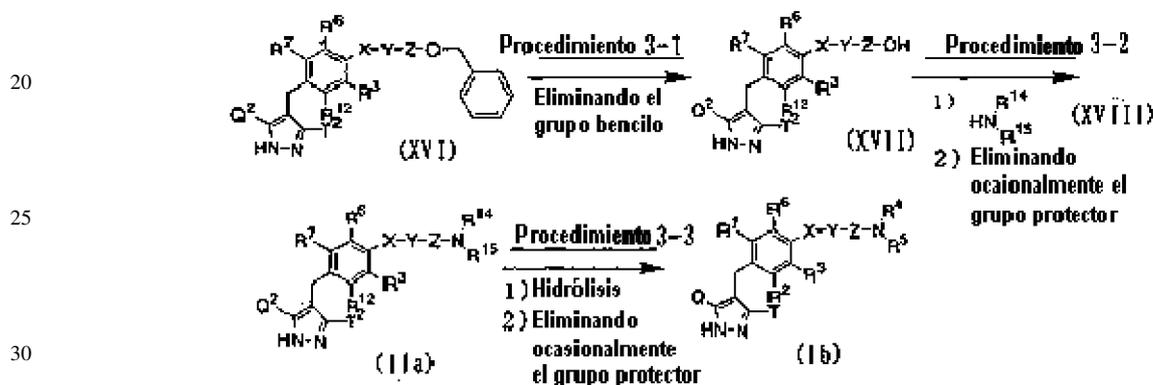


## Procedimiento 2

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (Ia) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIa) a hidrólisis de acuerdo con un método similar al descrito en el anterior procedimiento 1-9 y *N*-alquilación utilizando un agente *N*-alquilante representado por la anterior fórmula general (XV) en presencia de una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio en un disolvente inerte, y en el caso de los compuestos que tienen un grupo protector, eliminando adecuadamente el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la *N*-alquilación, por ejemplo, se pueden ilustrar acetonitrilo, etanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dime-

15 *til*sulfóxido, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura de reacción a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 10 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

De los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, un compuesto donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, por ejemplo, se puede preparar también de acuerdo con el siguiente procedimiento:



donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $Q$ ,  $Q^2$ ,  $T$ ,  $T^2$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  tienen los mismos significados que se han definido antes.

## Procedimiento 3-1

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVII) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVI) a hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte para eliminar el grupo bencilo. En cuanto al disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de  $0^\circ C$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

## Procedimiento 3-2

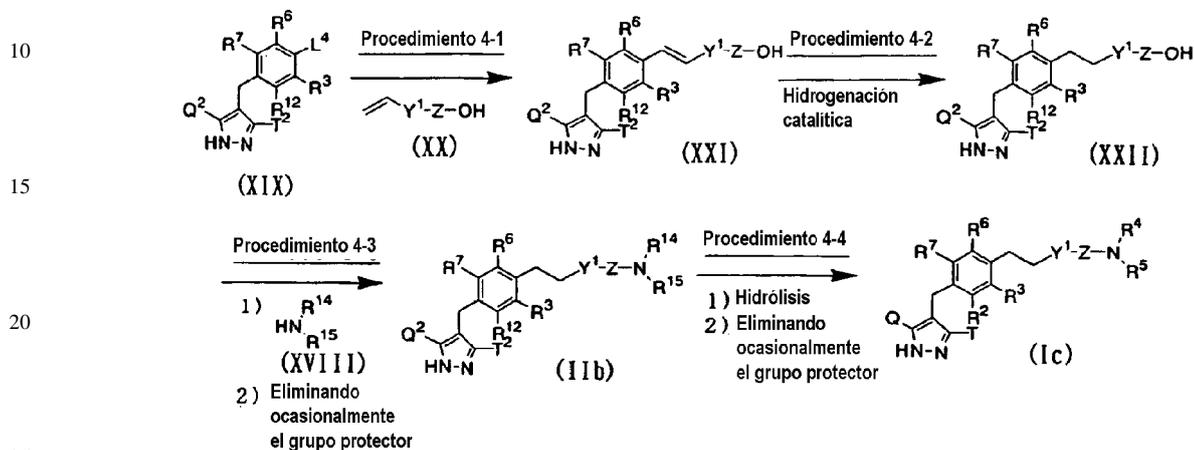
Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIa) de la presente invención se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (XVII) con un derivado amínico representado por la anterior fórmula general (XVIII) en presencia de un agente condensante tal como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o dicitohexilcarbodiimida y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte después de añadir adecuadamente 1-hidroxibenzotriazol según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de condensación, por ejemplo, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de  $0^\circ C$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

## Procedimiento 3-3

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (Ib) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIa) a hidrólisis alcalina, y eliminando el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una de sus mezclas disolventes y similares. En cuanto a la base, por ejemplo, se pueden ilustrar hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de  $0^\circ C$  a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es

usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. En el caso de los compuestos que tienen un grupo protector en R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> y/o R<sup>15</sup> después de la hidrólisis, el grupo protector se puede eliminar adecuadamente de la manera habitual como en el procedimiento 1-9.

- 5 De los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, un compuesto donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno; X representa un enlace sencillo; e Y representa un grupo alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos:



donde L<sup>4</sup> representa un grupo eliminable tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o similares; Y<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Q, Q<sup>2</sup>, T, T<sup>2</sup> y Z tienen los mismos significados que se han definido antes.

#### Procedimiento 4-1

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (XXI) se puede preparar sometiendo un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (XIX) a reacción de Heck con un derivado olefínico representado por la anterior fórmula general (XX) utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono, acetato de paladio, tetrakis-(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenoacetona-paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio en presencia o ausencia de un ligando de fosfina tal como tris(2-metilfenil)fosfina o trifenilfosfina y en presencia de una base tal como trietilamina, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio o fluoruro de cesio en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

#### Procedimiento 4-2

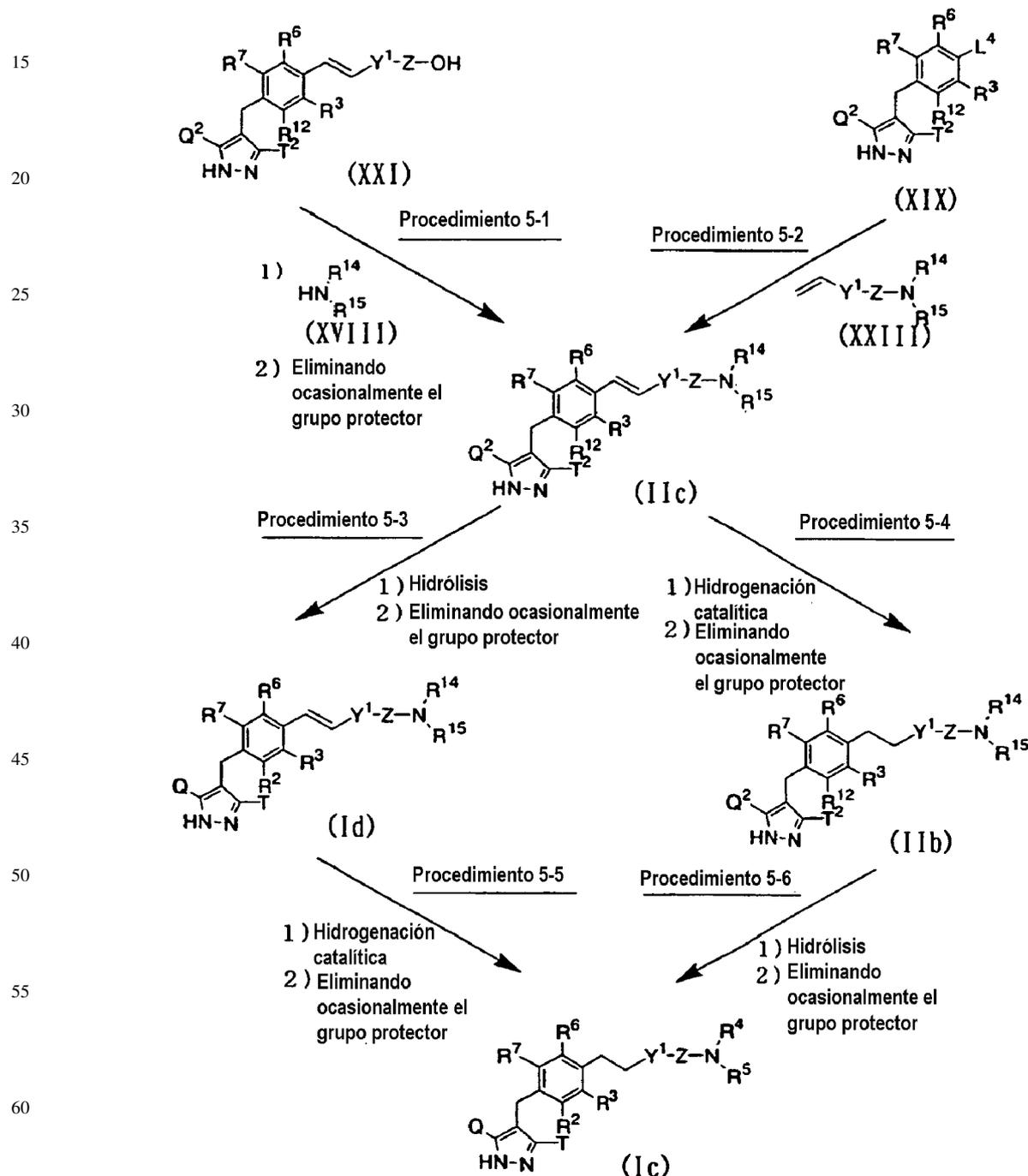
Un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXII) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXI) a hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

#### Procedimiento 4-3

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (I Ib) de la presente invención se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXII) con un derivado amínico representado por la anterior fórmula general (XVIII) en presencia de un agente condensante tal como hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o dicitclohexilcarbodiimida y una base tal como trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina en un disolvente inerte después de añadir adecuadamente 1-hidroxibenzotriazol según requiera la ocasión, y eliminando adecuadamente el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de condensación, por ejemplo, se pueden ilustrar N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

Procedimiento 4-4

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (Ic) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIb) a hidrólisis alcalina, y eliminando adecuadamente el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una de sus mezclas disolventes y similares. En cuanto a la base, por ejemplo, se pueden ilustrar hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. En el caso de los compuestos que tienen un grupo protector en R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> y/o R<sup>15</sup> después de la hidrólisis, el grupo protector se puede eliminar adecuadamente de la manera habitual como en el procedimiento 1-9.



En la fórmula, L<sup>4</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, Q, Q<sup>2</sup>, T, T<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup> y Z tienen los mismos significados que se han definido antes.

## ES 2 345 250 T3

### Procedimiento 5-1

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIc) de la presente invención se puede preparar condensando un compuesto representado por la anterior fórmula general (XXI) con un derivado amínico representado por la anterior fórmula general (XVIII) en presencia de un agente condensante tal como hidrocloreto 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o dicitohexilcarbodiimida y una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte después de añadir adecuadamente 1-hidroxibenzotriazol según requiera la ocasión, y eliminando adecuadamente el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de condensación, por ejemplo, se pueden ilustrar *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

### 15 Procedimiento 5-2

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (IIc) de la presente invención se puede preparar sometiendo un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (XIX) a una reacción de Heck con un derivado olefínico representado por la anterior fórmula general (XXIII) utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenoacetonaaladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio en presencia o ausencia de un ligando de fosfina tal como tris(2-metilfenil)fosfina o trifenilfosfina y en presencia de una base tal como trietilamina, terc-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio o fluoruro de cesio en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, por ejemplo, se pueden ilustrar acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

### 30 Procedimiento 5-3

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (Id) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIc) a hidrólisis alcalina, y eliminando adecuadamente el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una de sus mezclas disolventes y similares. En cuanto a la base, por ejemplo, se pueden ilustrar hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. En el caso de los compuestos que tienen un grupo protector en R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> y/o R<sup>15</sup> después de la hidrólisis, el grupo protector se puede eliminar adecuadamente de la manera habitual como en el procedimiento 1-9.

### Procedimiento 5-4

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIb) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIc) a hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

### 55 Procedimiento 5-5

Un compuesto representado por la anterior fórmula general (Ic) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (Id) a hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio tal como polvo de paladio-carbono en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente utilizado en la hidrogenación catalítica, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, una de sus mezclas disolventes y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 2 días, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados.

### 65 Procedimiento 5-6

Un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (Ic) de la presente invención se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la anterior fórmula general (IIb) a hidrólisis alcalina, y eliminando ade-

cuadramente el grupo protector de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de hidrólisis, por ejemplo, se pueden ilustrar metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, una de sus mezclas disolventes y similares. En cuanto a la base, por ejemplo, se pueden ilustrar hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 1 día, variando basándose en la sustancia de partida, el disolvente y la temperatura de reacción utilizados. En el caso de los compuestos que tienen un grupo protector en R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> y/o R<sup>15</sup> después de la hidrólisis, el grupo protector se puede eliminar adecuadamente de la manera habitual como en el procedimiento 1-9.

10 Los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención obtenidos mediante los procedimientos de producción anteriores se pueden aislar y purificar mediante métodos de separación convencionales tales como recristalización fraccionada, purificación utilizando cromatografía, extracción con disolvente y extracción en fase sólida.

15 Los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables de la manera habitual. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares, sales con bases inorgánicas tales como una sal de sodio, una sal de potasio y similares, y sales con bases orgánicas tales como *N*-metil-D-glucamina, *N,N'*-dibencilendiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil)-aminometano, arginina, lisina y similares.

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

30 De los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención y sus profármacos, hay dos isómeros geométricos en cada compuesto que tiene un enlace insaturado. En la presente invención, se pueden emplear el isómero *cis*(*Z*) o el isómero *trans*(*E*).

35 De los derivados de pirazol representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención y sus profármacos, hay dos isómeros ópticos, isómero *R* e isómero *S*, en cada compuesto que tiene un átomo de carbono asimétrico excluyendo el radical glucopiranosilo o el radical galactopiranosilo. En la presente invención, se puede emplear cualquiera de los isómeros, y también se puede emplear una mezcla de ambos isómeros.

Se puede preparar un profármaco de un compuesto representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención introduciendo un grupo apropiado que forma un profármaco en uno o más grupos cualesquiera seleccionados entre un grupo hidroxilo el radical glucopiranosilo o el radical galactopiranosilo, u opcionalmente en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup>, un grupo amino cíclico en caso de que R<sup>1</sup> sea un átomo de hidrógeno, y un grupo amino en caso de que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> sean un sustituyente que tiene un grupo amino del compuesto representado por la anterior fórmula general (I) utilizando el reactivo correspondiente para producir un profármaco tal como un compuesto haluro o similares de la manera habitual, y después aislándolo y purificándolo adecuadamente de la manera habitual según requiera la ocasión. En cuanto al grupo que forma un profármaco utilizado en un grupo hidroxilo o un grupo amino, por ejemplo, se pueden ilustrar un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con arilo, un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o similares. En cuanto al grupo que forma un profármaco utilizado en un grupo amino cíclico, por ejemplo, se pueden ilustrar un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aciloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)metilo, un grupo 1-aciloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)etilo, un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carboniloximetilo, un grupo 1-[alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carboniloxi]etilo, un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxicarboniloximetilo, un grupo 1-[cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxicarboniloxi]etilo o similares. El término "grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" significa un grupo acilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo o similares; y el término "grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa el grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> anterior sustituido con el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior; el término "grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo" significa el grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> anterior sustituido con el grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo; el término "grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con arilo" significa el grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo anterior sustituido con el grupo arilo anterior, tal como un grupo benciloxicarbonilo; el término "grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa el grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo anterior sustituido con el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior; el término "grupo aciloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)metilo" significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido con el grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> anterior; el término "grupo 1-aciloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)etilo" significa un grupo 1-hidroxietilo *O*-sustituido con el grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> anterior; el término "grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carboniloximetilo" significa un grupo hidroximetilo sustituido con el grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo anterior; y el término "grupo 1-[alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carboniloxi]etilo" significa un grupo 1-hidroxietilo *O*-sustituido con el grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo anterior. Además, el término "grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxicarbonilo" significa un grupo alcoxicarbonilo cíclico que tiene el grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> anterior; el término "grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxicarboniloximetilo" significa un grupo hidroximetilo *O*-sustituido con los grupos cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxicarbonilo anteriores y el término "grupo 1-[cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxicarboniloxi]etilo" significa un grupo 1-hidroxietilo *O*-sustituido con el

grupo cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)oxycarbonilo anterior. Además, en cuanto al grupo que forma un profármaco, se pueden ilustrar un grupo glucopiranosilo o un grupo galactopiranosilo. Por ejemplo, estos grupos se introducen preferiblemente en el grupo hidroxilo en las posiciones 4 o 6 del grupo glucopiranosilo o del grupo galactopiranosilo, y se introducen preferiblemente en el grupo hidroxilo en las posiciones 4 o 6 del grupo glucopiranosilo.

5 Los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, por ejemplo, mostraron una potente actividad inhibidora de SGLT1 humano en un ensayo para confirmar la actividad inhibidora de SGLT1 humano como se describe más abajo, y ejercieron una excelente actividad inhibidora del aumento del nivel de glucosa en sangre en un ensayo para confirmar el aumento de la actividad inhibidora del nivel de glucosa en sangre  
10 en rata. De este modo, los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención exhiben una excelente actividad inhibidora de SGLT1 en el intestino delgado, y pueden inhibir notablemente el aumento del nivel de glucosa en sangre y/o el descenso del nivel de galactosa en sangre inhibiendo o retrasando la absorción de glucosa y galactosa. Por lo tanto, una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol representado por la anterior fórmula general (I) de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es extremadamente útil como agente para inhibir la hiperglucemia postprandial,  
15 un agente para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) o glucemia basal alterada (IFG) en la diabetes en un sujeto, y un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia basal alterada, las complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, nefropatía, úlcera, macroangiopatía), la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico, la aterosclerosis, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, hiperuricemia, la gota o similares, que se refiere a la actividad SGLT1 en el intestino delgado, y un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con el nivel creciente de galactosa en sangre tal como la galactosemia.

25 Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar adecuadamente combinados con al menos un miembro seleccionado de fármacos distintos de los inhibidores de SGLT2. Los ejemplos de los fármacos que se pueden utilizar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimeclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario.

55 En el caso de los usos del compuesto de la presente invención combinado con uno o más de los fármacos anteriores, la presente invención incluye cualquier forma de dosificación de administración simultánea en forma de una sola preparación o de preparaciones separadas por medio de la misma o diferente ruta de administración, y la administración a diferentes intervalos de dosificación en forma de preparaciones separadas por medio de la misma o diferente ruta de administración. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y el fármaco o los fármacos anteriores incluye tanto las formas de dosificación tanto en forma de una sola preparación como en forma de preparaciones separadas para combinarlas como se ha mencionado antes.

65 Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más ventajosos que los efectos aditivos en la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores cuando se utilizan adecuadamente combinados con uno o más de los fármacos anteriores. Asimismo, la dosis de administración se puede rebajar en comparación con la administración de cualquier fármaco solo, o los efectos adversos de los fármacos administrados simultáneamente distintos de los inhibidores de SGLT1 se pueden evitar o disminuir.

## ES 2 345 250 T3

Los compuestos concretos como fármacos utilizado para su combinación y las enfermedades preferibles que se van a tratar se ilustran a continuación. No obstante, la presente invención no está limitada a ellos, y los compuestos concretos incluyen sus compuestos libres, y sus sales farmacéuticamente aceptables u otras.

5 En cuanto a los potenciadores de la sensibilidad a la insulina, se ilustran los agonistas del receptor  $\gamma$  activado por el proliferador de peroxisomas tales como troglitazona, hidrocloruro de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, darglitazona sódica, GI-262570, isaglitazona, LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, ciglitazona, englitazona sódica y NIP-221, los agonistas del receptor  $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas tales como GW-9578 y BM-170744, los agonistas del receptor  $\alpha/\gamma$  activado por el proliferador de peroxisomas tales como GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158 y DRF-MDX8, agonistas del receptor X de retinoides tales como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754 y bexaroteno, y otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina tales como reglixano, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020 y GW-501516. Los potenciadores de la sensibilidad a la insulina se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico o la aterosclerosis, y más preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o la hiperinsulinemia por mejorar la alteración de la transducción de la señal de la insulina en tejidos periféricos y mejorar la absorción de glucosa en los tejidos desde la sangre, conduciendo a un descenso del nivel de glucosa en sangre.

En cuanto a los inhibidores de la absorción de glucosa, se ilustran compuestos distintos de los inhibidores de SGLT1, por ejemplo, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa tales como acarbosa, voglibosa, miglitol, CKD-711, emiglitato, MDL-25,637, camigliosa y MDL-73,945, e inhibidores de la  $\alpha$ -amilasa tales como AZM-127. Los inhibidores de la absorción de glucosa se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad o hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la tolerancia alterada a la glucosa por inhibir la digestión enzimática gastrointestinal de los carbohidratos contenidos en los alimentos, e inhibir o retrasar la absorción de glucosa en el organismo.

En cuanto a las biguanidas, se ilustran fenformina, hidrocloruro de buformina, hidrocloruro de metformina o similares. Las biguanidas se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o la hiperinsulinemia por reducir el nivel de glucosa en sangre mediante sus efectos sobre la gluconeogénesis hepática, los efectos aceleradores sobre la glucólisis anaerobia en tejidos o los efectos mejoradores sobre la resistencia a la insulina en tejidos periféricos.

En cuanto a los potenciadores de la secreción de insulina, se ilustran tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glucopiramida, gliburida (glibenclamida), gliclazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxapida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina sódica, glipinamida, fenbutamida, tolciclamida, glimepirida, nateglinida, hidrato cálcico de mitiglinida, repaglinida o similares. Además, los potenciadores de la secreción de insulina incluyen activadores de la glucoquinasa tales como RO-28-1675. Los potenciadores de la secreción de insulina se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o las complicaciones diabéticas, y más preferiblemente para la diabetes o la tolerancia alterada a la glucosa por reducir el nivel de glucosa en sangre mediante su acción sobre las células  $\beta$  pancreáticas y aumentar la secreción de insulina.

En cuanto a los inhibidores SGLT2, se ilustran T-1095 y los compuestos descritos en las publicaciones de patentes Japonesas Núms. Hei10-237089 y 2001-288178, y las Publicaciones Internacionales Núms. WO01/16147, WO01/27128, WO01/68660, WO01/74834, WO01/74835, WO02/28872, WO02/36602, WO02/44192, WO02/53573 etc. Los inhibidores de SGLT2 se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, la obesidad o la hiperinsulinemia por reducir el nivel de glucosa en sangre mediante la inhibición de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal.

En cuanto a la insulina o los análogos de insulina, se ilustran la insulina humana, la insulina derivada de animales, los análogos de insulina derivados de seres humanos o animales o similares. Estas preparaciones se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa o las complicaciones diabéticas, y más preferiblemente para la diabetes o la tolerancia alterada a la glucosa.

En cuanto a los antagonistas del receptor de glucagón, se ilustran BAY-27-9955, NNC-92-1687 o similares; en cuanto a los estimuladores del receptor quinasa de insulina, se ilustran TER-17411, L-783281, KRX-613 o similares; en cuanto a los inhibidores de la tripeptidil peptidasa II, se ilustran UCL-1397 o similares; en cuanto a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, se ilustran NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 o similares; en cuanto a los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, se ilustran PTP-112, OC-86839, PNU-177496 o similares; en cuanto a los inhibidores de la glucógeno fosforilasa, se ilustran NN-4201, CP-368296 o similares; en cuanto a los inhibidores de la fructosa-bisfosfatasa, se ilustran R-132917 o similares; en cuanto a los inhibidores de la piruvato deshidrogenasa, se ilustran AZD-7545 o similares; en cuanto a los inhibidores de la gluconeogénesis hepática, se ilustran FR-225659 o similares; en cuanto a los análogos del péptido 1 de tipo glucagón, se ilustran exendina-4, CJC-1131 o similares; en cuanto a los agonistas del péptido 1 de tipo glucagón, se ilustran AZM-134, LY-315902 o similares; y en cuanto a la

## ES 2 345 250 T3

amilina, los análogos de amilina o los agonistas de amilina, se ilustran acetato de pramlintida o similares. Estos fármacos, los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, el D-quiroinositol, los inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 y el péptido 1 de tipo glucagón se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas o la hiperinsulinemia, y más preferiblemente para la diabetes o la tolerancia alterada a la glucosa.

En cuanto a los inhibidores de la aldosa reductasa, se ilustran gamolenato de ascorbilo, tolrestat, epalrestat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, fidarestat, sorbinil, ponalrestat, risarestat, zenarestat, minalrestat, metosorbinil, AL-1567, imirestat, M-16209, TAT, AD-5467, zopolrestat, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat o similares. Los inhibidores de la aldosa reductasa se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas por inhibir la aldosa reductasa y reducir la acumulación intracelular excesiva de sorbitol en la ruta acelerada de los polioles que están en estado hiperglucémico continuo en los tejidos en las complicaciones diabéticas.

En cuanto a los inhibidores de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, se ilustran piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, hidrocloreto de pimagedina o similares. Los inhibidores de la formación de productos finales de glucosilación avanzada se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas por inhibir la formación de productos finales de glucosilación avanzada que se acelera en el estado hiperglucémico continuo en la diabetes y disminuir el daño celular.

En cuanto a los inhibidores de la proteína quinasa C, se ilustran LY-333531, midostaurina o similares. Los inhibidores de la proteína quinasa C se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas por inhibir la actividad de la proteína quinasa C que se acelera en el estado hiperglucémico continuo en la diabetes.

En cuanto a los antagonistas del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, se ilustran topiramato o similares; en cuanto a los antagonistas del canal del sodio, se ilustran hidrocloreto de mexiletina, oxcarbazepina o similares; en cuanto a los inhibidores del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, se ilustran dexilpotam o similares; en cuanto a los inhibidores de la peroxidasa lipídica, se ilustran mesilato de tirilazad o similares; en cuanto a los inhibidores de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$  se ilustran GPI-5693 o similares; y en cuanto a los derivados de carnitina, se ilustran carnitina, hidrocloreto de levacecarnina, cloruro de levocarnitina, levocarnitina, ST-261 o similares. Estos fármacos, el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, los análogos del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, la uridina, la 5-hidroxi-1-metil-hidantoína, el EGB-761, el bimoclorol, la sulodexida y el Y-128 se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas.

En cuanto a los antidiarreicos o catárticos, se ilustran policarbofil cálcico, el tannato de albúmina, el subnitrito de bismuto o similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para la diarrea, el estreñimiento o similares que acompañan a la diabetes o similares.

En cuanto a los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, se ilustran cerivastatina sódica, la pravastatina sódica, la lovastatina, la simvastatina, la fluvastatina sódica, el hidrato cálcico de atorvastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, la pitavastatina cálcica, la rosuvastatina cálcica, la colestolona, la dalvastatina, el acitemato, la mevastatina, la crilvastatina, el BMS-180431, el BMY-21950, la glenvastatina, la carvastatina, BMY-22089, la bervastatina o similares. Los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa se utilizan preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico o la aterosclerosis, y más preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia o la aterosclerosis por reducir el nivel de colesterol en sangre inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa.

En cuanto a los derivados de ácido fibríco, se ilustran bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato aluminio, ácido clofibríco, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, AHL-157 o similares. Los derivados de ácido fibríco se utilizan preferiblemente para la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico o la aterosclerosis, y más preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia o la aterosclerosis por su activación de la lipasa de la lipoproteína hepática y el aumento de la oxidación de ácidos grasos, que conduce a la reducción del nivel de triglicéridos.

En cuanto a los agonistas del adrenoceptor  $\beta_3$ , se ilustran BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 o similares. Los agonistas del adrenoceptor  $\beta_3$  se utilizan preferiblemente para la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia o las alteraciones del metabolismo lipídico, y más preferiblemente para la obesidad o la hiperinsulinemia por estimular el adrenoceptor  $\beta_3$  en el tejido adiposo y potenciar la oxidación de ácidos grasos, conduciendo a la inducción del gasto de energía.

En cuanto a los inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, se ilustran NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C<sub>8</sub>-434, avasimiba, CI-976,

## ES 2 345 250 T3

RP-64477, F-1394, eldacimiba, CS-505, CL-283546, YM-17E, lecimibida, 447C<sub>8</sub>, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, eflucimiba o similares. Los inhibidores de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa se utilizan preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia o las alteraciones del metabolismo lipídico, y más preferiblemente para la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia por reducir el nivel de colesterol en sangre inhibiendo la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa.

En cuanto a los agonistas del receptor de la hormona tiroidea, se ilustran liotironina sódica, levotiroxina sódica, KB-2611 o similares; en cuanto a los inhibidores de la absorción de colesterol, se ilustran ezetimiba, SCH-48461 o similares; en cuanto a los inhibidores de la lipasa, se ilustran orlistat, ATL-962, AZM-131, RED-103004 o similares; en cuanto a los inhibidores de la carnitina palmitoiltransferasa, se ilustran etomoxir o similares; en cuanto a los inhibidores de la escualeno sintasa, se ilustran SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 o similares; en cuanto a los derivados de ácido nicotínico, se ilustran ácido nicotínico, nicotinamida, nicomol, niceritrol, acipimox, nicorandil o similares; en cuanto a los secuestrantes de ácidos biliares, se ilustran colestiramina, colestilan, hidrocloreto de colesevelam, GT-102-279 o similares; en cuanto a los inhibidores del cotransportador de sodio/ácidos biliares, se ilustran 264W94, S-8921, SD-5613 o similares; y en cuanto a los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, se ilustran PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 o similares. Estos fármacos, probcol, los inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, los inhibidores de la lipoxigenasa y los potenciadores de receptores de lipoproteínas de baja densidad se utilizan preferiblemente para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia o las alteraciones del metabolismo lipídico.

En cuanto a los supresores del apetito, se ilustran los inhibidores de la reabsorción de monoaminas, los inhibidores de la reabsorción de serotonina, los estimuladores de la liberación de serotonina, los agonistas de serotonina (especialmente agonistas de 5HT<sub>2C</sub>), los inhibidores de la reabsorción de noradrenalina, los estimuladores de la liberación de noradrenalina, los agonistas del adrenoceptor  $\alpha_1$ , los agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$ , los agonistas de dopamina, los antagonistas de receptores cannabinoides, antagonistas del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, los antagonistas de histamina H<sub>3</sub>, la L-histidina, la leptina, los análogos de leptina, los agonistas del receptor de leptina, los agonistas del receptor de melanocortina (especialmente, agonistas de MC<sub>3</sub>-R, agonistas de MC<sub>4</sub>-R), la hormona  $\alpha$  estimuladora de melanocitos, el transcrito regulado por cocaína y anfetamina, la proteína mahogany, los agonistas de enterostatina, la calcitonina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la bombesina, los agonistas de colecistoquinina (especialmente los agonistas de CCK-A), la hormona liberadora de corticotropina, los análogos de la hormona liberadora de corticotropina, los agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, la urocortina, la somatostatina, los análogos de somatostatina, los agonistas del receptor de somatostatina, el péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria, el factor neurotrófico derivado de cerebro, el factor neurotrófico ciliar, la hormona liberadora de tirotrópina, la neurotensina, la sauvagina, los antagonistas del neuropéptido Y, los antagonistas de péptidos opioides, antagonistas de galanina, los antagonistas de la hormona concentradora de melanina, inhibidores de la proteína relacionada con agouti y los antagonistas del receptor de orexina. Concretamente, en cuanto a los inhibidores de la reabsorción de monoaminas, se ilustran mazindol o similares; en cuanto a los inhibidores de la reabsorción de serotonina, se ilustran hidrocloreto de dexfenfluramina, fenfluramina, hidrocloreto de sibutramina, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de sertralina o similares; en cuanto a los agonistas de serotonina, se ilustran inotriptan, (+)-norfenfluramina o similares; en cuanto a los inhibidores de la reabsorción de noradrenalina, se ilustran bupropion, GW-320659 o similares; en cuanto a los estimuladores de la liberación de noradrenalina, rolipram, YM-992 o similares; en cuanto a los agonistas del adrenoceptor  $\beta_2$ , se ilustran amfetamina, dextroamfetamina, fentermina, benzfetamina, metanfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, fenilpropanolamina, clobenzorex o similares; en cuanto a los agonistas de dopamina, se ilustran ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina o similares; en cuanto a los antagonistas de receptores cannabinoides, se ilustran rimonabant o similares; en cuanto a los antagonistas del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, se ilustran topiramato o similares; en cuanto a los antagonistas de histamina H<sub>3</sub>, se ilustran GT-2394 o similares; en cuanto a la leptina, los análogos de leptina o los agonistas del receptor de leptina, se ilustran LY-355101 o similares; en cuanto a los agonistas de colecistoquinina (especialmente agonistas de CCK-A), se ilustran SR-146131, SSR-125180, BP-3,200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 o similares; y en cuanto a los antagonistas del neuropéptido Y, se ilustran SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 o similares. Los supresores del apetito se utilizan preferiblemente para la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico, la aterosclerosis, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia o la gota, y más preferiblemente para la obesidad por estimular o inhibir las actividades de las monoaminas o los péptidos bioactivos intracerebrales en el sistema regulador del apetito central y suprimir el apetito, conduciendo a la reducción de la absorción de energía.

En cuanto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ilustran captopril, maleato de enalapril, alacepril, hidrocloreto de delapril, ramipril, lisinopril, hidrocloreto de imidapril, hidrocloreto de benazepril, monohidrato de ceronapril, cilzapril, fosinopril sódico, perindopril erbumina, moveltipril cálcico, hidrocloreto de quinapril, hidrocloreto de espirapril, hidrocloreto de temocapril, trandolapril, zofenopril cálcico, hidrocloreto de moexipril, rentiapril o similares. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina enzima se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

## ES 2 345 250 T3

En cuanto a los inhibidores de la endopeptidasa neutra, se ilustran omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511X, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril o similares. Los inhibidores neutros de endopeptidasa son preferiblemente utilizados para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

5 En cuanto a los antagonistas del receptor de angiotensina II, se ilustran candesartan cilexetil, candesartan cilexetil/hidroclorotiazida, losartan potásico, mesilato de eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartan, tasosartan, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 o similares. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión.

10 En cuanto a los inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, se ilustran CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 o similares; en cuanto a los antagonistas del receptor de endotelina, se ilustran L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, sitaxsentan sódico, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan sódico, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-15  
15 546, enlasentan, BMS-207940 o similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para las complicaciones diabéticas o la hipertensión, y más preferiblemente para la hipertensión.

En cuanto a los agentes diuréticos, se ilustran clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, indapamida, tripamida, mefrusida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, furosemina, bumetanida, meticrano, canrenoato potásico, espironolactona, triamtereno, aminofilina, hidrocloruro de cicletanina, LLU- $\alpha$ , PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, fructosa, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, hidrocloruro de conivaptan o similares. Los fármacos diuréticos se utilizan preferiblemente utilizado para las complicaciones diabéticas, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva o el edema, y más preferiblemente para la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva o el edema por reducir la presión arterial o mejorar el edema aumentando la excreción urinaria.

En cuanto a los antagonistas de calcio, se ilustran aranidipina, hidrocloruro de efonidipina, hidrocloruro de nicardipina, hidrocloruro de barnidipina, hidrocloruro de benidipina, hidrocloruro de manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, besilato de amlodipina, pranidipina, hidrocloruro de lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, hidrocloruro de vatanidipina, lemildipina, hidrocloruro de diltiazem, maleato de clentiazem, hidrocloruro de verapamilo, S-verapamilo, hidrocloruro de fasudilo, hidrocloruro de bepridil, hidrocloruro de gallopamil o similares; en cuanto a los agentes antihipertensores vasodilatadores, se ilustran indapamida, hidrocloruro de todralazina, hidrocloruro de hidralazina, cadralazina, budralazina o similares; en cuanto a los  
35 agentes bloqueadores simpáticos, se ilustran hidrocloruro de amosulalol, hidrocloruro de terazosina, hidrocloruro de bunazosina, hidrocloruro de prazosina, mesilato de doxazosina, hidrocloruro de propranolol, atenolol, tartrato de metoprolol, carvedilol, nipradilol, hidrocloruro de celiprolol, nebivolol, hidrocloruro de betaxolol, pindolol, hidrocloruro de tertatolol, hidrocloruro de bevantolol, maleato de timolol, hidrocloruro de carteolol, hemifumarato de bisoprolol, malonato de bopindolol, nipradilol, sulfato de penbutolol, hidrocloruro de acebutolol, hidrocloruro de tilisolol, nadolol, urapidil, indoramina o similares; en cuanto a los agentes antihipertensores que actúan centralmente, se ilustran reserpina o similares; y en cuanto a los agonistas del adrenoceptor  $\alpha_2$ , se ilustran hidrocloruro de clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, hidrocloruro de guanfacina, moxonidina, lofexidina, hidrocloruro de talipexol o similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para la hipertensión.

45 En cuanto a los agentes antiplaquetarios, se ilustran hidrocloruro ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etilo, hidrocloruro de sarpogrelato, dihidrocloruro de dilazep, trapidil, beraprost sódico, aspirina o similares. Los agentes antiplaquetarios se utilizan preferiblemente para la aterosclerosis o la insuficiencia cardíaca congestiva.

En cuanto a los inhibidores de la síntesis de ácido úrico, se ilustran alopurinol, oxipurinol o similares; en cuanto  
50 a los agentes uricosúricos, se ilustran benzbromarona, probenecida o similares; y en cuanto a los alcalinizadores urinarios, se ilustran hidrogenocarbonato de sodio, citrato de potasio, citrato de sodio o similares. Estos fármacos se utilizan preferiblemente para la hiperuricemia o la gota.

En el caso de los usos combinados con fármacos diferentes de los inhibidores de SGLT2, por ejemplo, en el uso  
55 para la diabetes, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2s, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina y un supresor del apetito; es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, una biguanida, un  
60 potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2s, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato

deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina y un agonista de amilina; y es muy preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2 y una insulina o análogo de insulina. De un modo similar, en el uso para las complicaciones diabéticas, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoina, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina y un agente diurético; y es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra y un antagonista del receptor de angiotensina II.

Además, en el uso para la obesidad, es preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un agonista del adrenoceptor  $\beta_3$  y un supresor del apetito; y es más preferible la combinación con al menos un miembro del grupo que consiste en un inhibidor de SGLT2, un agonista del adrenoceptor  $\beta_3$  y un supresor del apetito.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, se utilizan diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. En cuanto a los ejemplos de las formas de dosificación, se ilustran polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyectables, soluciones, pomadas, supositorios, cataplasmas y similares, que se administran oralmente o parenteralmente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen una formulación de liberación sostenida incluyendo una formulación mucoadhesiva gastrointestinal (por ejemplo, Publicaciones Internacionales Núms. WO99/10010, WO99/26606, y Publicación de Patente Japonesa Núm. 2001-2567).

Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando con o diluyendo y disolviendo con un aditivo farmacéutico apropiado tal como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de isotonicidad, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizadores, coadyuvantes de disolución y similares, y formulando la mezcla de acuerdo con los métodos convencionales. En el caso de los usos del compuesto de la presente invención combinado con el fármaco o los fármacos distintos de los inhibidores de SGLT1, se pueden preparar formulando cada ingrediente activo juntos o individualmente.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, la dosificación de un compuesto representado por la anterior fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo se decide apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo, el peso corporal y el grado de los síntomas y el tratamiento de cada, que se encuentra aproximadamente dentro del intervalo de 0,1 a 1,000 mg por día por ser humano adulto en el caso de la administración oral y aproximadamente dentro del intervalo de 0,01 a 300 mg por día por ser humano adulto en el caso de la administración parenteral, y la dosis diaria se puede dividir en una a varias dosis por día y administrar adecuadamente. Asimismo, en el caso de los usos del compuesto de la presente invención combinado con el fármaco o los fármacos distintos de los inhibidores de SGLT1, la dosificación del compuesto de la presente invención se puede reducir, dependiendo de la dosificación del fármaco o los fármacos distintos de los inhibidores de SGLT1.

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes Los ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. No obstante, la presente invención no está limitada a estos.

5

#### Ejemplo de Referencia 1

##### *2-Amino-2-metilpropionamida*

10

A una solución de ácido 2-benciloxicarbonilamino-2-metil-propiónico (1 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,63 g), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,21 g), trietilamina (1,76 mL) y una solución acuosa de amoniaco al 28% (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 0,5 moles/L ácido clorhídrico, agua, 1 moles/L una solución acuosa de hidróxido de sodio, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-benciloxicarbonilamino-2-metilpropionamida (0,26 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio-carbono al 10% (30 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g).

15

20

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

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

25

#### Ejemplo de Referencia 2

##### *4-[(4-Bromofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

30

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 3,85 g) en tetrahidrofurano (250 mL) se le añadió etilo 4-metil-3-oxo-pentanoato de (15,2 g), y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de bromuro de 4-bromobencilo (20 g) en tetrahidrofurano (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en tolueno (10 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (8,01 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y *n*-hexano sucesivamente, y se secaron a 40°C a presión reducida para dar el compuesto del título (11,5 g).

35

40

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1,07 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,55 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m).

45

#### Ejemplo de Referencia 3

##### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

50

A una suspensión de 4-[(4-bromofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (5,0 g) en diclorometano (50 mL) se le añadieron acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa (7,0 g), benciltri(*n*-butil)cloruro de amonio (5,3 g) y una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (8,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (4,12 g).

55

RMN  $H^1$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,25 (6H, m), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,64 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,8-3,95 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 3,9 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).

60

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 4

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

5 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (3,0 g) y ácido 3-butenico (1,0 g) en acetonitrilo (15 mL) se le añadieron trietilamina (2,4 g), acetato de paladio (II) (0,11 g) y tris(2-metilfenil)fosfina (0,29 g), y la mezcla se sometió a reflujo protegiéndola de la luz. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (1,74 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 1,1-1,2 (6H, m), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,18 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 1,8 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 3,8 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).

### Ejemplo de Referencia 5

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 4 utilizando ácido acrílico en lugar de ácido 3-butenico.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,19 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,84 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,73 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,2 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,2 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 4,1 Hz), 5,15-5,35 (3H, m), 5,5 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,4 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,15-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 15,7 Hz).

### Ejemplo 1

35 4-({4-[(3-Carbamoilmetilcarbamoil)propil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

40 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1H-pirazol (0,34 g) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se le añadieron hidrocloreto de glicinamida (0,12 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,09 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,15 g) y trietilamina (0,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. Al producto filtrado se le añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 x 50 mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/acetonitrilo = 90/10-10/90) para dar 4-({4-[(1E)-3-(carbamoil-metilcarbamoil)prop-1-enil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol (0,03 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (1 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (0,01 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,02 g).

50 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

55 1,1-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,6 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 2

60 4-({4-[(3-Carbamoilpropil)fenil]metil}-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de amonio en lugar de hidrocloreto de glicinamida.

65 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 3

*4-({4-[3-(2-Carbamoiletilcarbamoil)propil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-aminopropionamida en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,4 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 4

15

*4-({4-[3-(2-Aminoetilcarbamoil)propil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando hidrocloreuro de N-benciloxicarbonil-1,2-diaminoetano en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

20

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,1-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

30

### Ejemplo 5

*4-({4-[3-(3-Aminopropilcarbamoil)propil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

35

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando hidrocloreuro de N-benciloxicarbonil-1,3-diaminopropano en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

40

1,1-1,2 (6H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,22 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

45

### Ejemplo 6

*4-({4-[3-(4-Aminobutilcarbamoil)propil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando hidrocloreuro de N-benciloxicarbonil-1,4-diaminobutano en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

55

1,1-1,2 (6H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 7

*4-[(4-[3-[(S)-1-Carbamoil-2-(4-hidroxifenil)etilcarbamoil]propil]fenil}metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

60

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando hidrocloreuro de L-tirosinamida en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

65

1,1-1,2 (6H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,9 Hz, 9,3 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 13,9 Hz, 5,5 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,57 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 5,5 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,95-7,15 (6H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 8

4-([4-(3-Benzilcarbamoilpropil)fenil]metil)-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando bencilamina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1,05-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,33 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,15-7,45 (5H, m).

### Ejemplo 9

15 3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-(3-fenil-carbamoilpropil)fenil]metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando fenetilamina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

20 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,05-1,15 (6H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,12 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,05-7,3 (7H, m).

### Ejemplo 10

30 3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-(3-piridil-metilcarbamoil)propil]fenil]metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-picolilamina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

35 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

40 1,1-1,15 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,37 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,4-8,45 (1H, m), 8,45-8,5 (1H, m).

### Ejemplo 11

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-[2-(2-piridil)etilcarbamoil]propil]fenil]metil)-1H-pirazol

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 2-(2-aminoetil)piridina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

50 1,1-1,15 (6H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,11 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-3,0 (3H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,52 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,95-7,15 (4H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

### Ejemplo 12

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-([4-[3-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]propil]fenil]metil)-1H-pirazol

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando N,N-dimetiletildiamina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

65 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,25 (6H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,4 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 13

*3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[2-(morfolin-4-il)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol*

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 4-(2-aminoetil) morfolina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

10 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,4-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 14

15 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[[4-(3-[2-[bis-(2-hidroxi)etil]-amino]etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando *N,N*-bis(2-hidroxi)etil-etilendiamina en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

25 1,1-1,15 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,5-2,7 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 15

30 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[3-[bis(2-hidroxi)etil]amino]propilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol*

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando *N,N*-bis(2-hidroxi)etil-1,3-diaminopropano en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

40 1,05-1,2 (6H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,5-2,75 (8H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,21 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

### Ejemplo 16

45 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[3-(dimetilamino)propilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando *N,N*-dimetil-1,3-diaminopropano en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

50 1,1-1,15 (6H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,22 (6H, s), 2,3-2,35 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 17

60 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-(imidazol-1-il)etil-carbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 1-(2-amino)etilimidazol en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

65 1,1-1,15 (6H, m), 1,8-2,0 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,03 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,15 (5H, m), 7,6-7,7 (1H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 18

*3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[3-(2-hidroxi)etil]-carbamoilpropil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 2-aminoetanol en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

10 1,05-1,15 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,27 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,3-3,5 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 19

15 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]carbamoilpropil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

25 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,45 (4H, m), 3,55-3,95 (9H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 20

30 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-(metil)etil]carbamoilpropil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

40 1,1-1,15 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (8H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 21

45 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[3-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etil]carbamoil]propil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando tris(hidroximetil)aminometano en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

50 RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 22

*4-[(4-[3-[(S)-1-(Carbamoil)etil]carbamoil]propil]fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando hidrocloreuro de L-alaninamida en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

65 1,05-1,2 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,32 (1H, q, J = 7,2 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 23

4-[(4-{3-[(*S*)-1-Carbamoil-2-hidroxietylcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando hidrocloreto L-serinamida en lugar de hidrocloreto de glicinamida.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

10 1,05-1,2 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,2-2,3 (2H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 4,4 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 7,05-7,15 (4H, m).

### 15 Ejemplo 24

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etylcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 2-amino-2-metilpropionamida en lugar de hidrocloreto de glicinamida.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

25 1,05-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 25

4-[(4-{3-[2-(Acetilamino)etylcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando *N*-acetiletildiamina en lugar de hidrocloreto de glicinamida.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

35 1,05-1,2 (6H, m), 1,8-1,95 (5H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (8H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### 40 Ejemplo 26

4-({4-[(1*E*)-3-Carbamoilprop-1-enil]fenil}metil)-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

45 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol (32 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le añadieron cloruro de amonio (8 mg), 1-hidroxibenzotriazol (9 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15 mg) y trietilamina (21 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,5 mL) al producto filtrado, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu\text{m}$ , 120 Å, 20 x 50mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/acetonitrilo = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (7 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

55 1,05-1,2 (6H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,15-6,35 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).

### Ejemplo 27

60 3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1*E*)-2-[2-hidroxi-1-hidroxietyl-1-(metil)etylcarbamoil]vinil]fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol en lugar de cloruro de amonio y 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol, respectivamente.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,3 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m).

5

Ejemplo 28

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1E)-2-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilcarbamoil]vinil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando tris(hidroximetil)aminometano y 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de cloruro de amonio y 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxi-prop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, respectivamente.

15

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 5,3 Hz), 3,7-3,9 (9H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 15,7 Hz).

20

Ejemplo 29

4-[(4-[(1E)-2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]vinil]-fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando 2-amino-2-metilpropionamida y 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de cloruro de amonio y 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxi-prop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol, respectivamente.

30

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,52 (6H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,67 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 5,1 Hz), 3,7-3,9 (3H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,6 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,4-7,5 (3H, m).

35

Ejemplo 30

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidroxi)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A una solución de ácido 2-benciloxicarbonilamino-2-metil-propiónico (0,5 g) en diclorometano (5 mL) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,61 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,43 g) y 2-aminoetanol (1,16 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (0,10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar 2-(2-amino-2-metilpropionil-amino)etanol (0,11 g). A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxi-prop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol (70 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (32 mg), 1-hidroxibenzotriazol (23 mg) y 2-(2-amino-2-metil-propionilamino)etanol (0,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,25 mL) al producto filtrado, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,09 mL), y la mezcla se diluyó con agua (1 mL). La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20 x 50 mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar 3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-[1-(2-hidroxi)etilcarbamoil]-1-metiletilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil)-5-isopropil-1H-pirazol (14 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (0,5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (7 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (11 mg).

65

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,56 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Ejemplo 31

4-[(4-{3-[1-Carbamoilmetilcarbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 30 utilizando hidrocloreuro de glicinamida y trietilamina en lugar de 2-aminoetanol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 6

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 3 utilizando acetobromo-α-D-galactosa en lugar de acetobromo-α-D-glucosa.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,17 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,05-4,25 (3H, m), 5,1 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 7

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxi-prop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 4 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,83 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,26 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,6 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,05-4,3 (3H, m), 5,1 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 3,5 Hz), 5,3-5,5 (3H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 10,0-12,0 (1H, ancho).

Ejemplo 32

3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[2-hidroxi-1-hidroximetil-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxi-prop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxi-prop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreuro de glicinamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,6 Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,05-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 33

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxioprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de glicinamida, respectivamente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 34

4-[(4-{3-(2-Aminoetilsulfamoil)propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A suspensión de alilsulfonato de sodio (2,0 g) en cloruro de tionilo (10,4 mL) se calentó a 70°C y se agitó durante 1,5 días. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 mL), y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió de nuevo en tetrahidrofurano seco (10 mL), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar cloruro de alilsulfonilo (1,26 g). A una suspensión de hidrocloreto de *N*-benciloxicarbonil-1,2-diaminoetano (0,82 g) y trietilamina (0,63 g) en diclorometano (5 mL) se le añadió cloruro de alilsulfonilo (0,25 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se sofocó mediante la adición de agua, y la capa orgánica de la mezcla resultante se separó. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico de 1 mol/L, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar *N*-(2-benciloxicarbonilaminoetil)alilsulfonamida (82 mg). Esta sustancia se disolvió en acetonitrilo (0,25 mL). A la solución se le añadieron 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (70 mg), trietilamina (57 mg), acetato de paladio (II) (3 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (7 mg), y la mezcla se sometió a reflujo protegiéndola de la luz. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (0,5 mL). A esta solución se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu\text{L}$ , 120Å, 20 x 50mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar 4-[(4-[(1E)-3-(2-benciloxicarbonilaminoetilsulfamoil)-prop-1-enil]fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol (14 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (0,5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,65-2,75 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 2,95-3,05 (4H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5:1 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m).

### Ejemplo 35

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilsulfamoil]propil}-fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A una suspensión de sal de ácido p-toluenosulfónico de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (Tetrahedron, 1991, Vol. 47, Núm. 2, págs. 259-270; 3,9 g) y trietilamina (2,7 g) en diclorometano (15 mL) se le añadió cloruro de alilsulfonilo (0,75 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se sofocó mediante la adición de agua, y la capa orgánica de la mezcla resultante se separó. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico de 1 mol/L, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar *N*-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etil]alilsulfonamida (0,48 g). A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,40 g), *N*-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etil]alilsulfonamida (0,48 g) en acetonitrilo (1 mL) se le añadieron trietilamina (0,32 g), acetato de paladio (II) (14 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (39 mg), y la mezcla se sometió a reflujo protegiéndola de la luz. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1-acetato de etilo) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1E)-3-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilsulfamoil]prop-1-enil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,11 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (1 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una

## ES 2 345 250 T3

atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilsulfamiloil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol (95 mg). A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilsulfamiloil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol (50 mg) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (13 mg). Se hizo burbujear gas amoníaco en la mezcla durante aproximadamente 2 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. Al producto filtrado se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,09 mL), y la mezcla se diluyó con agua (1 mL). La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120 Å, 20 x 50mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/metanol= 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (14 mg).

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 2,0-2,15 (2H, m), 2,7 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m).

20 Ejemplo de Referencia 8

### *Hidroxipivalato de bencilo*

25 A una suspensión de ácido hidroxipiválico (3 g) y carbonato de potasio (3,9 g) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) se le añadió bromuro de bencilo (2,9 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,7 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,22 (6H, s), 2,33 (1H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,58 (2H, d,  $J = 6,7$  Hz), 5,15 (2H, s), 7,3-7,4 (5H, m).

35 Ejemplo de Referencia 9

### *4-(2-Benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)benzaldehído*

40 A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (2,7 g), hidroxipivalato de bencilo (4,7 g) y trifenilfosfina (6,4 g) en tetrahidrofurano (22 mL) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40%, 11 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1-4/1) para dar el compuesto del título (0,97 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,36 (6H, s), 4,07 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (5H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 9,89 (1H, s).

50

Ejemplo de Referencia 10

### *[4-(2-Benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metanol*

55 A una solución de 4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)benzaldehído (0,97 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió borohidruro de sodio (59 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 moles/L ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1-3/2) para dar el compuesto del título (0,95 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

65 1,34 (6H, s), 1,51 (1H, t,  $J = 5,9$  Hz), 3,99 (2H, s), 4,62 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 5,15 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 7,25-7,35 (7H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 11

#### *4-[[4-(2-Benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

5 A una solución de [4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metanol (0,95 g) en tetrahidrofurano (8 mL) se le añadieron trietilamina (0,48 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,26 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. La solución obtenida de mesilato de [4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metilo en tetrahidrofurano se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 139 mg) y 4-metil-3-oxopentanoato de etilo (0,52 g) en tetrahidrofurano (15 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en etanol (10 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,16 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1-20/1) para dar el compuesto del título (0,25 g).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,32 (6H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,94 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 20 7,05-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 12

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

A una solución de 4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (0,25 g), acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa (0,48 g) y cloruro de bencil-tri(*n*-butil)amonio (0,18 g) en diclorometano (5 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,35 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/3) para dar el compuesto del título (0,28 g).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,16 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,32 (6H, s), 1,86 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,56 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,2 Hz), 5,13 (2H, s), 5,15-5,3 (3H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,7-6,75 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 13

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxi-2-metilpropoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,28 g) se disolvió en metanol (6 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (54 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,16 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (6H, s), 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,6 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,0 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m).

### Ejemplo 36

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

65 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxi-2-metilpropoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,13 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron hidrocloreto de L-alaninamida (46 mg), trietilamina (0,08 mL), 1-hidroxibenzotriazol (38 mg) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,11 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua,

## ES 2 345 250 T3

y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1-10/1) para dar el compuesto del título (0,14 g).

5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,29 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,38 (3H, d,  $J = 7,5$  Hz), 1,89 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,85-2,95 (1H, m), 3,57 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 3,62 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 3,8-3,9 (2H, m), 3,94 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 4,14 (1H, dd,  $J = 12,5$  Hz, 2,4 Hz), 4,3 (1H, dd,  $J = 12,5$  Hz, 4,1 Hz), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,4 (4H, m), 5,58 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,2-6,35 (1H, ancho), 6,67 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m).

10

### Ejemplo 37

15

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

20

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 36 utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de hidrocloreuro de L-alaninamida.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 (6H, s), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,5 (2H, s), 3,6 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 4,11 (1H, dd,  $J = 12,3$  Hz, 2,2 Hz), 4,3 (1H, dd,  $J = 12,3$  Hz, 4,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,0-7,1 (2H, m).

25

### Ejemplo 38

30

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

35

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 36 utilizando 2-amino-2-metilpropionamida en lugar de hidrocloreuro de L-alaninamida.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,49 (6H, s), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,9-4,0 (3H, m), 4,11 (1H, dd,  $J = 12,3$  Hz, 2,4 Hz), 4,3 (1H, dd,  $J = 12,3$  Hz, 4,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m).

40

### Ejemplo 39

45

*4-[(4-(2-[(S)-1-(Carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi)fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

50

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-(2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,14 g) en metanol (4 mL) se le añadió metóxido de sodio (solución en metanol al 28%, 0,04 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (94 mg).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,29 (3H, s), 1,3 (3H, s), 1,35 (3H, d,  $J = 7,5$  Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,3-4,45 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

55

### Ejemplo 40

60

*3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

65

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 39 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-(dimetil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 (6H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5 (2H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 3,74 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,8-3,95 (3H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 6,75-6,9 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

5

Ejemplo 41

*4-[(4-{2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

10

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 39 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carbamoil-1-(metil)-etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carbamoil)etilcarbamoil]-2-metilpropoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

15

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,49 (6H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,93 (2H, s), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

20

Ejemplo 42

*3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-{1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

25

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 30 utilizando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de 2-aminoetanol.

30

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

35

Ejemplo 43

*3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-{1-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

40

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 30 utilizando tris(hidroximetil)-aminometano en lugar de 2-aminoetanol.

45

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

50

Ejemplo de Referencia 14

*Alcohol 4-bromo-2-metilbencílico*

A una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (10 g) en tetrahidrofurano (60 mL) se le añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (7,07 g) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se agitó a 75°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (9,0 g).

60

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,55-1,65 (1H, m), 2,36 (3H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,35 (2H, m).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 15

#### *4-[(4-Bromo-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

5 A una solución de alcohol 4-bromo-2-metilbencílico (9,0 g) en diclorometano (50 mL) se le añadió cloruro de tionilo (3,8 mL) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar cloruro de 4-bromo-2-metilbencilo (9,8 g). A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 2,1 g) en tetrahidrofurano (90 mL) se le añadió 4-metil-3-oxo-pentanoato de etilo (7,5 g) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió  
10 cloruro de 4-bromo-2-metilbencilo (9,8 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en tolueno (20 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (5,4 mL), y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el  
15 residuo se trató con *n*-hexano-éter dietílico (10/1) para cristalizarlo. Los cristales se recogieron mediante filtración y se lavaron con *n*-hexano, agua y *n*-hexano sucesivamente, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (12,4 g).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20

1,05 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,28 (3H, s), 2,65-2,8 (1H, m), 3,45 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,5-12,0 (2H, ancho).

### 25 Ejemplo de Referencia 16

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 3 utilizando  
30 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 4-[(4-bromofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

35

1,1-1,2 (6H, m), 1,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,3 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,1-5,3 (3H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m).

### 40 Ejemplo de Referencia 17

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol*

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 4 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50

1,1-1,2 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,54 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,64 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,1-5,3 (3H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,15 (1H, s).

55

### Ejemplo de Referencia 18

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 4 utilizando  
3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y ácido acrílico en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y ácido  
65 3-butenico, respectivamente.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,73 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,8-2,9 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 3,9 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,4 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 15,8 Hz).

Ejemplo 44

4-[(4-{3-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de glicinamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2(6H, m), 1,44(6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,3 (3H, S), 2,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,95-5,1 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m).

Ejemplo 45

4-[(4-{(1E)-2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]vinil}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y cloruro de amonio, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,52 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,6-3,85 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,0 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 15,8 Hz).

Ejemplo 46

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{(1E)-2-[2-hidroxi-1-hidroximetil-1-(metil)etilcarbamoil]vinil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y cloruro de amonio, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,3 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,85 (8H, m), 5,04 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 15,5 Hz).

Ejemplo 47

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{(1E)-2-[2-(sulfamoilamino)etilcarbamoil]vinil}-2-metilfenil)-metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y N-sulfamoiletildiamina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y cloruro de amonio, respectivamente.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,19 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,25-3,4 (4H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,7-3,9 (3H, m), 5,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,0 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 15,7 Hz).

Ejemplo de Referencia 19

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxi-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol (0,4 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,18 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g), sal de ácido *p*-toluenosulfónico de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (1,16 g) y trietilamina (0,64 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1-acetato de etilo) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-[(1*E*)-3-[(1-benciloxicarbonil)-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil]fenil)-metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol (0,18 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (2 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,15 g).

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,1-2,2 (5H, m), 2,6 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 8,2 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 5,6 Hz), 5,08 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 3,5 Hz), 5,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,4-5,5 (2H, m), 6,19 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 20

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 19 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxi-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxi-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 2,0 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,15 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,6 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,66 (1H, d, J = 15,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 3,4 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 21

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 19 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxi-1-enil]-2-metilfenil}-metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxi-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,1-2,2 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 2,7-2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,61 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 3,4 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,38 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,23 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, s).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 48

*3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil)-1-(metil)-etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

5 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol (30 mg) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (12 mg), 1-hidroxibenzotriazol (9 mg) y 1-(2-hidroxietil)piperazina (54 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una  
10 solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,25 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,1 mL), y la mezcla se diluyó con agua (1 mL). La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20 x 50 mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/acetonitrilo = 90/10-10/60) para dar el compuesto del título (4 mg).

15 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,35-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,8 (12H, m), 3,87 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,08 (1H, d, J =  
20 8,0 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 49

25 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-{1-[2-hidroxil-1-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[1-carboxi-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y  
30 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)-etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

35 1,05-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

### Ejemplo 50

40 *3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-{1-[2-hidroxil-1,1-bis-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-(3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y  
45 tris(hidroximetil)aminometano en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-(2-hidroxietil)piperazina, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

50 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,2 (4H, m).

### Ejemplo 51

*3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 2-aminoetanol en lugar de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

65 1,1-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,28 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,45-3,65 (4H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 52

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil)fenil]metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando *N,N*-dimetiletilendiamina en lugar de 1-(2-hidroxi)etilpiperazina.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,24 (6H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,28 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,3 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 53

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y *N,N*-dimetiletilendiamina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-hidroxi)etilpiperazina, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,23 (6H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 54

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-[3-(dimetilamino)propilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-hidroxi)etilpiperazina, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,6-1,7 (2H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,22 (6H, s), 2,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,3-3,45 (4H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 55

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,35-2,55 (6H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (10H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 56

4-[(4-{3-[1-(2-Aminoetilcarbamoil)-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando etilendiamina en lugar de 1-(2-hidroxi)etilpiperazina.

RMN  $H^1$ -( $CD_3O$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,7 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,2 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 57

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando piperazina en lugar de 1-(2-hidroxi)etilpiperazina.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,65-2,8 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 58

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-hidroxi)etilpiperazina, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,5-2,85 (6H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 59

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[[4-(3-[1-[[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil]-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil]-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,35-2,6 (8H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,45-3,75 (9H, m), 3,8 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m).

### Ejemplo 60

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-4-[[4-(3-[1-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando tris(hidroximetil)aminometano en lugar de 1-(2-hidroxi)etilpiperazina.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,9 (13H, m), 5,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

5

Ejemplo 61

3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil}metil}-1H-pirazol

10

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 1-metilpiperazina en lugar de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

15 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,3-2,45 (4H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 3,2 Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

20

Ejemplo 62

3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil}metil}-1H-pirazol

25

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 48 utilizando 1-isopropilpiperazina en lugar de 1-(2-hidroxietil)piperazina.

30 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,35-2,7 (7H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,8 (10H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

35

Ejemplo 63

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[(1E)-2-{1-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil}vinil]fenil}metil)-1H-pirazol

40

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-2-carboxivinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol (1,2 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) y diclorometano (10 mL) se le añadió trietilamina (15 mL). A la mezcla se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,56 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,4 g), y una solución de ácido 2-amino-2-metil-propiónico (2,0 g) en agua (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de ácido acético de 2 moles/L, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-diclorometano/metanol = 7/1-3/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1E)-2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]vinil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol (0,44 g). Esta sustancia se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,3 mL). A la solución se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,18 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,13 g) y N,N-dimetiletildiamina (0,55 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (1,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 mL), y la mezcla se diluyó con agua (3 mL). La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20 x 50 mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/acetonitrilo = 90/10-10/60) para dar el compuesto del título (71 mg).

50

55

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,49 (6H, s), 2,27 (6H, s), 2,46 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,5 (3H, m).

60

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 64

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-({4-[(1E)-2-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]vinil]fenil}metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 63 utilizando piperazina en lugar de *N,N*-dimetiletildiamina.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,51 (6H, s), 2,65-2,8 (4H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,55 (3H, m).

### 15 Ejemplo 65

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1E)-2-[1-[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]vinil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 63 utilizando 1-(2-hidroxi)etil piperazina en lugar de *N,N*-dimetiletildiamina.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,51 (6H, s), 2,35-2,65 (6H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,55-3,9 (10H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m).

### Ejemplo 66

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando (S)-2-amino-1-propanol en lugar de hidrocloreuro de glicinamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,5 (6H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,85-4,0 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 67

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-4-[(4-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y (S)-2-amino-1-propanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreuro de glicinamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-4,0 (7H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 68

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-4-[(4-[(2-hidroxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoil]propil]fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreuro de glicinamida, respectivamente.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,25 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

5

Ejemplo 69

4-[(4-{3-[(S)-5-Amino-5-(carbamoil)pentilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

10

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de (S)-2-benciloxicarbonilamino-6-aminohexanamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de glicinamida, respectivamente.

15

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,3-1,6 (5H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,28 (1H, t, J = 6,4 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,1 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

20

Ejemplo 70

4-[(4-{3-[(S)-2-Amino-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

25

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1H-pirazol (1,6 g) en metanol (20 mL) se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{4-[(3-carboxipropil)fenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol (1,5 g). Esta sustancia se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL). A la solución se le añadieron (S)-2-amino-1-propanol (0,89 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,48 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,68 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (1,64 g). El 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol obtenido (0,19 g) se disolvió en diclorometano (2 mL). A la solución se le añadieron trietilamina (0,058 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,032 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL). A la solución se le añadió azida sódica (0,18 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla 5 moles/L de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,5 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron ácido acético (1 mL) y agua (2 mL) a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 x 50 mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/acetonitrilo = 90/10-10/90) para dar 4-[(4-{3-[(1S)-2-azido-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol (18 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (1 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (0,01 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg).

30

35

40

45

50

55

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,1-2,25 (2H, m), 2,5-2,65 (4H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,6-3,9 (5H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

60

Ejemplo 71

4-[(4-{3-[2-Amino-1,1-di(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

65

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-1-benciloxicarbonilamino-2-(metil)propano en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de glicinamida, respectivamente.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (3H, m), 3,51 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 72

4-[4-{3-[(R)-5-Amino-1-(hidroximetil)pentilcarbamoil]-propil}fenil]metil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y (R)-2-amino-6-benciloxicarbonilamino-1-hexanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de glicinamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,2-1,7 (6H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,8-3,0 (1H, m), 3,4-3,65 (4H, m), 3,65-3,95 (7H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 73

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1E)-3-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil]fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 utilizando (S)-2-amino-1-propanol en lugar de cloruro de amonio.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (9H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,25-3,55 (6H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).

### Ejemplo 74

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(3-[(S)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilcarbamoil]etilcarbamoil]propil]fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]fenil}-metil)-5-isopropil-1H-pirazol (7,13 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (2,31 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,25 g) y (S)-2-aminopropionato de bencilo (8,34 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(1)-3-[(S)-1-(benciloxicarbonil)etilcarbamoil]prop-1-enil]fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol (3,25 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (40 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (1,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(3-[(S)-1-(carboxi)etilcarbamoil]propil]fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol (2,25 g). A una solución del 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-[(3-[(S)-1-(carboxi)etilcarbamoil]propil]fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol obtenido (0,09 g) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,026 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,037 g) y 2-amino-1,3-propanodiol (0,12 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron ácido acético (0,3 mL) y agua (1 mL) a la mezcla de reacción. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa (Shiseido CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ, 120 Å 20 x 50 mm, velocidad de flujo 30 mL/minuto, gradiente lineal, agua/acetónitrilo = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (0,017 g).

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>O) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,95 (9H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 75

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[(S)-1-(2-hidroxiethylcarbamoil)ethylcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 74 utilizando 2-aminoetanol en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (6H, m), 3,58 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,6-3,8 (3H, m), 3,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,25-4,35 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 76

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-[(S)-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]ethylcarbamoil]propil)-fenil]metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 74 utilizando 1-metilpiperazina en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,26 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,25-2,55 (7H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,45-3,75 (6H, m), 3,77 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 77

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[(S)-1-[[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]carbonil]ethylcarbamoil]-propil}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 74 utilizando 1-(2-hidroxiethyl)piperazina en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 2,2 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,4-2,65 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,2-3,45 (4H, m), 3,45-3,75 (8H, m), 3,77 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,75-4,9 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo de Referencia 22

(4-Benciloxi-2-metilfenil)metanol

A una solución de 4-bromo-3-metilfenol (10 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se le añadieron carbonato de potasio (8,87 g) y bromuro de bencilo (6,36 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-benciloxi-1-bromo-2-metilbenceno (14,6 g). Esta sustancia se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL). A la solución se le añadió *n*-butil litio (solución en *n*-hexano de 2,66 moles/L, 21,7 mL) a -78°C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió *N,N*-dimetilformamida (10,1 mL), y la mezcla se dejó templando a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-benciloxi-2-metilbenzaldehído. Esta sustancia se disolvió en etanol (100 mL). A la solución se le añadió borohidruro de sodio (1,99 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo=6/1-3/1-1/1) para dar el compuesto del título (10,5 g).

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,37 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,36 (3H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,06 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

5

Ejemplo de Referencia 23

*4-[(4-Benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

10

A una solución de (4-benciloxi-2-metilfenil)metanol (10,5 g) en tetrahidrofurano (80 mL) se le añadieron trietilamina (7,36 mL) y cloruro de metanosulfonilo (3,91 mL) enfriando con hielo. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, la materia insoluble se eliminó mediante filtración. La solución obtenida de mesilato (4-benciloxi-2-metilfenil)metilo se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 2,11 g) y 4-metil-3-oxopentanoato de etilo (7,99 g) en tetrahidrofurano (160 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (30 mL). Se añadió a la solución monohidrato de hidrazina (6,68 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trató con *n*-hexano. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (12,3 g).

25

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,04 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,24 (3H, s), 2,65-2,8 (1H, m), 3,44 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m).

30 Ejemplo de Referencia 24

*4-[(4-Benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

35

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosil (Kunz, H.; Harreus, A. Liebigs Ann. Chem. 1982, 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M.R. J. Org. Chem. 1996, 61, 9541-9545) en lugar de 4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)-fenil]-metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo-α-D-glucosa, respectivamente.

40

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,27 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 3,45-3,6 (2H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 4,8 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 1,8 Hz), 5,0 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,37 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

45

Ejemplo de Referencia 25

*4-[(4-Hidroxiloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

50

El 4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol (5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (18 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (500 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,45 g).

55

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 2,24 (3H, s), 2,7-2,85 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,7 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,9 Hz), 4,6 (1H, s), 5,15-5,25 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,5 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 26

#### 4-Bromobutirato de bencilo

5 A una mezcla de ácido 4-bromobutírico (1 g), alcohol bencílico (0,65 g) y trifenilfosfina (1,57 g) en tetrahidrofurano (12 mL) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (solución en tolueno al 40%, 2,88 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto del título (0,69 g).

10 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

15 2,15-2,25 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,13 (2H, s), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 27

20 4-([4-[3-(Benciloxicarbonil)propoxi]-2-metilfenil]metil)-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

25 A una solución de 4-[(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le añadieron 4-bromobutirato de bencilo (0,1 g), carbonato de cesio (0,18 g) y a una cantidad catalítica de yoduro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1-2/1) para dar el compuesto del título (0,16 g).

30 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

35 1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,1 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 5,13 (2H, s), 5,15-5,25 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,6 Hz), 5,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 28

40 1,2-Dihidro-4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-3*H*-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 23 utilizando alcohol 4-yodobencílico en lugar de (4-benciloxi-2-metilfenil)metanol.

45 RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,12 (6H, d, J = 7,3 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,63 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m).

### Ejemplo de Referencia 29

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 1,2-dihidro-4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-3*H*-pirazol-3-ona y acetobromo- $\alpha$ -D-galactosa en lugar de 4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)-fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3*H*-pirazol-3-ona y acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa, respectivamente.

60 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

65 1,15-1,2 (6H, m), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,8-2,95 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,65 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 30

#### *{4-[2-(Benciloxicarbonil)etoxi]fenil}metanol*

5 A una mezcla de ácido 3-[4-(hidroximetil)fenoxi]propiónico (0,98 g) y carbonato de potasio (0,9 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le añadió bromuro de bencilo (0,65 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1-1/1) para dar el compuesto del título (1,1 g).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1,5-1,55 (1H, m), 2,85 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,28 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,62 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 5,18 (2H, s), 6,85-6,9 (2H, m), 7,25-7,4 (7H, m).

### Ejemplo de Referencia 31

#### *4-Hidroxi-2-metilbenzaldehído*

A una solución de 4-bromo-3-metilfenol (14 g) y *N,N*-diisopropilamina (39,1 mL) en diclorometano (150 mL) se le añadió éter clorometilmetílico (11,4 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-bromo-3-metil-1-(metoximetoxi)benzeno (16,7 g). Esta sustancia se disolvió en tetrahidrofurano (250 mL). A la solución se le añadió *n*-butil litio (solución en *n*-hexano de 2,64 moles/L, 32,7 mL) a  $-78^\circ C$  en una atmósfera de gas argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió *N,N*-dimetilformamida (16,6 mL), y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-metil-4-(metoximetoxi)benzaldehído (12,9 g). Esta sustancia se disolvió en tetrahidrofurano (70 mL)-metanol (10 mL). A la solución se le añadió ácido clorhídrico concentrado (6 mL), y la mezcla se agitó a  $50^\circ C$  durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL) calentando a  $60^\circ C$ . Se añadió *n*-hexano (100 mL) a la solución suavemente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió *n*-hexano (170 mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con *n*-hexano y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (5,6 g).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

45 2,63 (3H, s), 5,47 (1H, s), 6,7 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,79 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,3 Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 10,11 (1H, s).

### Ejemplo de Referencia 32

#### *4-(2-Carboxietoxi)-2-metilbenzaldehído*

55 A una mezcla de 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (5 g) y *t*-butóxido de potasio (4,12 g) en tetrahidrofurano (60 mL) se le añadió  $\beta$ -propiolactona (4,6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (20 mL)-*n*-hexano (100 mL). La materia insoluble se recogió mediante filtración, y se lavó con *n*-hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,2 g).

60 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

65 2,65 (3H, s), 2,89 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,32 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 6,76 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 6,85 (1H, dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,5 Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 10,12 (1H, s).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 33

#### *4-[2-(Benciloxicarbonil)etoxi]-2-metilbenzaldehído*

5 A una suspensión de 4-(2-carboxietoxi)-2-metilbenzaldehído (7,2 g) y carbonato de potasio (14,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL) se le añadió bromuro de bencilo (8,2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1-3/1) para dar el compuesto del título (6,47 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 2,64 (3H, s), 2,88 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 4,34 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 5,19 (2H, s), 6,73 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,83 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,4 Hz), 7,3-7,4 (5H, m), 7,75 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 10,12 (1H, s).

### Ejemplo de Referencia 34

#### *4-[2-(Benciloxicarbonil)etoxi]-2-metilfenil}metanol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 10 utilizando 4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]-2-metilbenzaldehído en lugar de 4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)benzaldehído.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1,38 (1H, t,  $J = 5,7$  Hz), 2,35 (3H, s), 2,84 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,26 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,63 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 5,18 (2H, s), 6,7-6,75 (2H, m), 7,22 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,3-7,4 (5H, m).

30

### Ejemplo de Referencia 35

#### *4-({4-[2-(Benciloxicarbonil)etoxi]fenil}metil)-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 11 utilizando 4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]fenil}metanol en lugar de [4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metanol.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

40 1,05-1,1 (6H, m), 2,75-2,85 (3H, m), 3,5 (2H, s), 4,16 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 36

45

#### *4-({4-[2-(Benciloxicarbonil)etoxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 11 utilizando 4-[2-(benciloxi-carbonil)etoxi]-2-metilfenil}metanol en lugar de [4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metanol.

50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

55 1,12 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,3 (3H, s), 2,75-2,9 (3H, m), 3,6 (2H, s), 4,23 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,62 (1H, dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,7 Hz), 6,7 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 37

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol*

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]fenil}-metil)-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 4-{{4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil}-metil}-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

65

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,87 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,63 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,15 (1H, m), 4,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,16 (2H, s), 5,2-5,3 (3H, m), 5,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,3-7,4 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 38

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]fenil}-metil)-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo-α-D-galactosa en lugar de 4-{{4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil}metil}-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo-α-D-glucosa, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,88 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,8-2,9 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,65 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,0-4,25 (5H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,17 (2H, s), 5,4-5,45 (2H, m), 5,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 39

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-({4-[2-(bencil-oxicarbonil)etoxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 4-{{4-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propoxi)fenil}metil}-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,8 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,7-2,85 (3H, m), 3,49 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,3 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,15-5,3 (5H, m), 5,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 40

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{4-(2-carboxietoxi)fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 13 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,6 (2H, s), 3,9-3,95 (1H, m), 4,1-4,15 (1H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,3 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 41

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{{4-(2-carboxietoxi)fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 13 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]-fenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol.

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,9 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,61 (2H, s), 4,05-4,2 (5H, m), 5,19 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,8 (2H, m), 7,0-7,05 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 42

10 *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 13 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[2-(benciloxicarbonil)etoxi]-2-metilfenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)-fenil}metil}-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,7 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,53 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,1 Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,27 (1H, t, J = 9,6 Hz), 5,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz).

25 Ejemplo de Referencia 43

*4-[[4-(3-Carboxipropoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 25 utilizando 4-{{4-[3-(benciloxicarbonil)propoxi]-2-metilfenil}metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-{{4-(benciloxi-2-metilfenil)metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

35 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,04 (9H, s), 1,05-1,2 (33H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 3,95-4,0 (2H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,9 Hz), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 44

45 *Hidrocloruro de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo*

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

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 1,49 (6H, s), 5,25 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m), 8,54 (3H, s ancho).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 45

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

5 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol (0,14 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le añadieron hidrócloruro de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (57 mg), 1-hidroxibenzotriazol (31 mg), hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (60 mg) y trietilamina (0,087 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla  
10 de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 40/1-20/1) para dar el compuesto del título (0,15 g).

15 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,56 (6H, s), 1,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,6 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 4,29 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,0 Hz), 5,1-5,3 (5H, m), 5,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,53 (1H, s ancho), 6,57 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 46

25 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(*S*)-1-(benciloxicarbonil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 45 utilizando sal de ácido p-toluenosulfónico de (*S*)-2-amino-propionato de bencilo en lugar de hidrócloruro de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo.  
30

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

35 1,05-1,15 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,82 (3H, s), 1,95 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,5 Hz), 4,1-4,2 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 4,2 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 5,0-5,2 (4H, m), 5,28 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 47

4-[(4-{3-[1-Benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 45 utilizando 4-[[4-(3-carboxipropoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol.  
50

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

55 1,0-1,2 (42H, m), 1,52 (6H, s), 1,95-2,1 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,8-3,95 (3H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,1-5,25 (4H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,05 (1H, s ancho), 6,53 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 48

60 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol

El 3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol (0,15 g) se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,13 g).  
65

## ES 2 345 250 T3

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,6 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,28 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 49

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carboxi)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(benciloxicarbonil)-etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,82 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,6-2,7 (2H, m), 2,75-2,9 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,58 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,5 Hz), 4,1-4,25 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,0 Hz), 4,4 (1H, q, J = 7,3 Hz), 5,0-5,15 (2H, m), 5,28 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 50

*4-[(4-{3-[1-Carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 48 utilizando 4-[(4-{3-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,2 (42H, m), 1,44 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,9-4,0 (3H, m), 4,09 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,8 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 4,2 Hz), 5,05-5,2 (2H, m), 5,39 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 6,7 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 51

*3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{4-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

Una mezcla de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,43 g), ácido 4-pentinoico (94 mg), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (37 mg), yoduro de cobre (I) (12 mg) y tietilamina (0,45 mL) en tetrahidrofuran (5 mL) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico de 0,5 moles/L, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/2-acetato de etilo) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-(4-carboxibut-1-inil)fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,37 g). Esta sustancia se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (6 mL). A la solución se le añadieron hidrocloreto de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (0,15 g), 1-hidroxibenzotriazol (86 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,22 g) y trietilamina (0,32 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 moles/L de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{4-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]but-1-inil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,36 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura

## ES 2 345 250 T3

ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,31 g).

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,44 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 1,88 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,1-2,2 (5H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 4,05-4,2 (3H, m), 5,19 (1H, dd,  $J = 10,4$  Hz, 3,5 Hz), 5,25-5,35 (1H, m), 5,4-5,45 (1H, m), 5,46 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,0-7,1 (4H, m).

### Ejemplo 78

*4-[(4-{2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le añadieron 2-amino-2-metilpropionamida (47 mg), 1-hidroxibenzotriazol (50 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (118 mg) y trietilamina (0,13 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1-10/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,12 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (3 mL). A la solución se le añadió metóxido de sodio (solución en metanol al 28%, 0,06 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,1 mL), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (80 mg).

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H,m), 1,47 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,81 (1H, d,  $J = 11,9$  Hz), 4,18 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,86 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

### Ejemplo 79

*4-[(4-{2-[1-Carbamoil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,5-1,15 (6H, m), 1,47 (6H, s), 2,63 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-3,85 (1H, m), 4,19 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m).

### Ejemplo 80

*3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoil]etoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metil-propionamida, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,59 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,6-3,85 (4H, m), 4,16 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 52

#### *1-(2-Amino-2-metilpropionil)-4-metilpiperazina*

5 A una solución de ácido 2-benciloxicarbonilamino-2-metil-propiónico (2,37 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (1,78 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1-metilpiperazina (2,0 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3,5 días. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para dar 1-(2-benciloxicarbonilamino-2-metil-propionil)-4-metilpiperazina (1,99 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (10 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (0,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,14 g).

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,39 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,44 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,77 (4H, s ancho).

### 20 Ejemplo de Referencia 53

#### *2-(2-Amino-2-metilpropionilamino)etanol*

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 52 utilizando 2-aminoetanol en lugar de 1-metilpiperazina.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,31 (6H, s), 3,25-3,35 (2H, m), 3,6 (2H, t,  $J = 5,8$  Hz).

30

### Ejemplo 81

35 *3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi)fenil]metil]-1*H*-pirazol*

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-fenil]metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-metilpiperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxi-etoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

45 1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,2 (3H, s), 2,3-2,5 (4H, m), 2,6(2H, t,  $J = 5,7$  Hz), 2,85-2,95(1H, m), 3,3-3,4(4H, m), 3,6-3,9 (8H, m), 4,18 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m).

### Ejemplo 82

50 *3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi)fenil]metil]-1*H*-pirazol*

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-metilpiperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

60 1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,35 (4H, s ancho), 2,6 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, dd,  $J = 9,7$  Hz, 3,2 Hz), 3,55-3,9 (11H, m), 4,18 (2H, t,  $J = 5,6$  Hz), 5,08 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,2 (2H, m).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 83

3-(β-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-(2-hidroxietyl-carbamoil)-1-(metil)etylcarbamoil]etoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-(2-amino-2-metilpropionilamino)etanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,6-3,85 (4H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,05-5,1 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m).

### Ejemplo 84

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etylcarbamoil]etoxi}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)fenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol y (S)-2-amino-1-propanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (9H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,44 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,7 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,6 Hz), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-3,85 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m).

### Ejemplo 85

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etylcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etylcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-metilpiperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,36 (4H, s ancho), 2,6 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (7H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,0-5,15 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 86

3-(β-D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etylcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando tris(hidroximetil)aminometano en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,75 (9H, m), 3,81 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 87

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,27 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,6-3,75 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 88

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1-hidroximetil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,25 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (7H, m), 3,81 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 89

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-hidroxi)etilpiperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,35-2,55 (6H, m), 2,6 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,75-2,9 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,6-3,8 (7H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 90

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-(2-hidroxi)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-aminoetanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,24 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 91

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-(3-hidroxi)propilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4, 6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 3-amino-1-propanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,62(2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85(1H, m), 3,2 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,25-3,4 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,0-5,15 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 92

4-[(4-{2-[(S)-1-(Carbamoil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando hidrocloreuro de L-alaninamida en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,1-1,15 (6H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,6-2,85 (3H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,81 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 4,36 (1H, q, J = 7,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 93

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[4-{2-[(S)-1-(2-hidroxi)etilcarbamoil]etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carboxi)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-aminoetanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,55 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,35 (1H, q, J = 7,2 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 94

4-[(4-{2-[(S)-1-Carbamoil-2-hidroxi)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando hidrocloreuro de L-serinamida en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,65-2,9 (3H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,9 (6H, m), 4,21 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 95

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de 2-amino-2-metilpropionamida.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,55-3,7 (7H, m), 3,86 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 96

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(3-hidroxiisopropilcarbamoil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[(S)-1-(carboxi)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 3-amino-1-propanol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,6-1,7 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,66(2H, t, J = 6,2 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,32 (1H, q, J = 7,2 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,63 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 97

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-4-[(4-{4-[1-[[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{4-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-hidroxi)etil-piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,4-2,65 (8H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,5-3,8 (13H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,0 Hz).

### Ejemplo 98

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(4-[1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-butil}fenil)metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{4-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-metilpiperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 2,35 (4H, s ancho), 2,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,1 (2H, d, J = 7,9 Hz).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 99

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

5 A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (40 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le añadieron 1-bencilpiperazina (12 mg), 1-hidroxibenzotriazol (8 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (16 mg) y trietilamina (0,023 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1-15/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-{1-[(4-bencilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (31 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (3 mL). A la solución se le añadió metóxido de sodio (solución metanol al 28%, 0,02 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,04 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar 4-[[4-(2-{1-[(4-bencilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol (24 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (3 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La materia insoluble se eliminó a presión reducida, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

25 1,05-1,15 (6H, m), 1,45 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,5-2,9 (7H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,45-3,75 (7H, m), 3,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

### Ejemplo 100

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(4-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[[4-{4-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]butil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

40 1,05-1,15 (6H, m), 1,41 (6H, s), 1,5-1,65 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,72 (4H, s ancho), 2,85-2,95 (1H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,0 Hz).

### Ejemplo 101

50 4-[[4-{2-[(S)-5-Amino-1-(carbamoil)pentilcarbamoil]-etoxi}-2-metilfenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol e hidrocloreto de (S)-2-amino-6-(benciloxycarbonil-amino)hexanamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-bencilpiperazina, respectivamente.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

60 1,1-1,2 (6H, m), 1,3-1,95 (6H, m), 2,3 (3H, s), 2,6-2,9 (5H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,15-4,25 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,8 Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 102

4-[(4-{2-[(*S*)-5-Amino-5-(carbamoil)pentilcarbamoil]-etoxi}-2-metilfenil)metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol e hidrocloreto de (*S*)-6-amino-2-(benciloxicarbonilamino)-hexanamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-bencilpiperazina, res-  
10 pectivamente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

15 1,05-1,15 (6H, m), 1,3-1,8 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,59 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,21 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,3-3,4 (5H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,81 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz), 4,18 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,62 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,86 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

### Ejemplo 103

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-(benciloxicarbonil)piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-bencilpiperazina, respectiva-  
25 mente.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,16 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,3 (3H, s), 2,55 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,65-2,9 (5H, m), 3,2-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m).

### Ejemplo 104

4-[[4-(3-{1-[(*S*)-5-Amino-5-(carbamoil)pentilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[[4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol e hidrocloreto de (*S*)-6-amino-2-(benciloxi-carbonilamino)hexanamida en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y  
45 1-bencilpiperazina, respectivamente.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

50 1,1-1,2 (6H, m), 1,2-1,6 (11H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,19 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 2,58 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,1-3,25 (2H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,52 (1H, dd,  $J = 9,7$  Hz, 3,4 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, d,  $J = 3,1$  Hz), 5,08 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 105

3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol

55 A una solución de 4-[[4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,12 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se le añadieron 1-(benciloxicarbonil)piperazina (43 mg), 1-hidroxibenzotriazol (19 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (50 mg) y trietilamina (0,027 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 4-[[4-{3-[1-[[4-(benciloxicarbonil)-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (0,14  
60 g). Esta sustancia se disolvió en etanol (4 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10% (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo  
65

## ES 2 345 250 T3

se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1-5/1) para dar 5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (89 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (6 mL). A la solución se le añadió metóxido de sodio (solución en metanol 28%, 0,087 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas.

5 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (54 mg).

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

10 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,39 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 2,55-2,9 (5H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,5-3,7 (7H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 5,0-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,3 Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,84 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

### 15 Ejemplo 106

*3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[(4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol*

20 A una solución de 4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (40 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron 1-(2-hidroxi)etilpiperazina (7mg), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (13 mg) y trietilamina (0,018 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

25 agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 15/1) para dar 4-[(4-{3-[1-[(4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1*H*-pirazol (27 mg). Esta sustancia se disolvió en metanol (2 mL). A la solución se le añadió metóxido de sodio (solución en metanol al 28%, 0,015 mL), y la mezcla se agitó

30 a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante extracción en fase sólida en ODS (disolvente de lavado: agua destilada, eluyente: metanol) para dar el compuesto del título (12 mg).

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

35 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,35-2,5 (8H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (9H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 5,0-5,05 (1H; m), 6,61 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,4 Hz), 6,7 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

### 40 Ejemplo 107

*3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-(3-{1-[(4-metil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1*H*-pirazol*

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 106 utilizando 1-metilpiperazina en lugar de 1-(2-hidroxi)etilpiperazina.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

50 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25-2,45 (9H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,55-3,75 (7H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 5,03 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 6,61 (1H, dd,  $J = 8,3$  Hz, 2,6 Hz), 6,7 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz).

### 55 Ejemplo 108

*3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-(2-hidroxi)etil-carbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol*

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 106 utilizando 2-aminoetanol en lugar de 1-(2-hidroxi)etilpiperazina.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

65 1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,39 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,2-3,4 (6H, m), 3,56 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,94 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 6,61 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 2,3 Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 54

#### *1-(3-Benzoiloxipropil)-1,2-dihidro-4-[(4-yodofenil) metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

5 A una solución de 1,2-dihidro-4-[(4-yodofenil) metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (5 g) e imidazol (1,19 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se le añadió cloruro de triisopropilsililo (3,1 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-3-triisopropilsililoxi-1H-pirazol (7,27g). A una solución del 4-  
10 [(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-3-triisopropilsililoxi-1H-pirazol obtenido (3 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se le añadió hidruro de sodio (55%, 0,33 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución de 1-benzoiloxi-3-cloropropano (3,0 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) y yoduro de potasio (0,25 g) a la misma temperatura, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con  
15 agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 20/1-10/1) para dar 1-(3-benzoiloxipropil)-4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-3-triisopropilsililoxi-1H-pirazol (2,55 g). Esta sustancia se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL). A la solución se le añadió ácido clorhídrico de 4 moles/L (solución en 1,4-dioxano, 10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con  
20 acetato de etilo, y la mezcla resultante se vertió en agua. La capa orgánica se separó, y la capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla disolvente de *n*-hexano y acetato de etilo (20/1) (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavó con una mezcla disolvente de *n*-hexano y acetato de etilo (20/1) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,85 g).

25 RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1,06 (6H, d, J = 7,3 Hz), 2,1-2,2 (2H, m), 2,95-3,1 (1H, m), 3,6 (2H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,27 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 9,51 (1H, s).

30

### Ejemplo de Referencia 55

#### *2-Amino-2-metilpropionato de de bencilo*

35

Se disolvió hidrocloreuro de 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (1,48 g) en acetato de etilo (60 mL) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 mL), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,2 g).

40

RMN  $H^1$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1,37 (6H, s), 5,14 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m).

45

### Ejemplo de Referencia 56

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-1-(3-benzoiloxipropil)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

50

A una mezcla de 1-(3-benzoiloxipropil)-1,2-dihidro-4-[(4-yodofenil)metil]-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona (0,85 g), acetobromo- $\alpha$ -D-galactosa (0,91 g) y cloruro de benciltri(*n*-butil)amonio (0,53 g) en diclorometano (2,55 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 moles/L (0,85 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la mezcla se vertió en agua. La capa orgánica se separó, y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en acetonitrilo (2,5 mL) se le añadieron ácido 3-butenoico (0,36 g), trietilamina (1,71 g), acetato de paladio (II) (38 mg) y tris(2-metilfenil)fosfina (0,1 g), y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL). A la solución se le añadieron 2-amino-2-metilpropionato de bencilo (1,63 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,65 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-1-(3-benzoiloxipropil)-4-[(4-{(1*E*)-3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol (0,55 g). Esta sustancia se disolvió en metanol (5 mL). A la solución se le añadió polvo de paladio sobre carbono al 10%

65

## ES 2 345 250 T3

(0,15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,48 g).

5 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,85-2,2 (16H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,71 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,2 (4H, m), 4,36 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 5,3-5,45 (2H, m), 5,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,19 (1H, s), 6,95-7,05 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 8,0-8,1 (2H, m).

### Ejemplo 109

15 3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-1-(3-hidroxiopropil)-5-isopropil-4-[[4-(3-[1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil)fenil]metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-1-(3-benzoiloxipropil)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(benciloxicarbonil)piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-bencilpiperazina, respectivamente.

25 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-2,0 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,65-2,8 (4H, m), 3,05-3,2 (1H, m), 3,45-3,9 (14H, m), 4,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,0-7,15 (4H, m).

### Ejemplo 110

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[[4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil]fenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol

35 El 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-oxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}-fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (37 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (180 mL). A la solución se le añadieron 1-(benciloxicarbonil)piperazina (28,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (10,5 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (14,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40,5 g).

45 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,56 (6H, s), 1,85-1,95 (5H, m), 1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,12 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,16 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,4-3,55 (4H, m), 3,55-3,75 (6H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,09 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 3,3 Hz), 5,14 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 6,95-7,1 (4H, m), 7,3-7,4 (5H, m).

### Ejemplo 111

55 4-[(4-{3-[1-[[4-(Benciloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil]fenil]metil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol

A una solución de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[[4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol (39,5 g) en metanol (160 mL) se le añadió metóxido de sodio (solución en metanol al 28%, 8,24 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (2,7 mL), y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (21,3 g).

65 RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,9 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,35-3,8 (15H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,12 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 57

#### *[4-Benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metanol*

5 A una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ol (3,62 g) y trietilamina (5,6 mL) en tetrahidrofurano (35 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,93 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. Al producto filtrado se le añadieron *N,N*-dimetilformamida (70 mL), 4-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (5,39 g) y carbonato de cesio (23 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1-2/1) para dar 4-benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-il-oxi)benzaldehído (4,58 g). Esta sustancia se disolvió en etanol (70 mL). A la solución se le añadió borohidruro de sodio (0,28 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1-1/1) para dar el compuesto del título (4,45 g).

20

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,75-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,11 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,5-3,65 (2H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,05 (2H, s), 6,5-6,6 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,3-7,45 (5H, m).

25

### Ejemplo de Referencia 58

#### *4-[[4-Benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]-metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

30

A una solución de [4-benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metanol (4,45 g) en tetrahidrofurano (28 mL) se le añadieron trietilamina (2,27 mL) y cloruro de metanosulfonilo (1,21 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La materia insoluble se eliminó mediante filtración. La solución obtenida de mesilato de [4-benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)-fenil]metilo en tetrahidrofurano se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (55%, 710 mg) y 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (2,25 g) en tetrahidrofurano (56 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo en tolueno (8 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (3,43 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1-10/1) para dar el compuesto del título (1,69 g).

40

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,16 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (2H, m), 2,9-3,05 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,9-4,05 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,0 (2H, s), 6,45-6,55 (2H, m), 7,0 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

45

### Ejemplo de Referencia 59

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo-α-D-galactosa en lugar de 4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo-α-D-glucosa, respectivamente.

55

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,2 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,51 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,62 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,07 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,8 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,2-7,45 (5H, m).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 60

4-[[4-Benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]-metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-[[4-benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-α-D-glucopiranosil en lugar de 4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)-fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo-α-D-glucosa, respectivamente.

10 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 1,0-1,2 (42H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,12 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 5,1 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 1,8 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 4,99 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,45 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 61

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 25 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

25 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,1-1,2 (6H, m), 1,83 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,75-2,9 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,6 (1H, d, J = 16,6 Hz), 4,0-4,05 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 4,78 (1H, s ancho), 5,06 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,5 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,6 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,1 Hz).

### Ejemplo de Referencia 62

4-[[4-Hidroxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]-metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 25 utilizando 4-[[4-benciloxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-benciloxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

45 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,1 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,55-3,65 (3H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,14 (1H, s ancho), 5,15-5,3 (2H, m), 5,3-5,4 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,3 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,2 Hz).

### Ejemplo de Referencia 63

55 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-[3-(benciloxicarbonil)propoxi]-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 27 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-hidroxi-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 1,05-1,15 (6H, m), 1,81 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,6 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,9-4,0 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 3,6 Hz), 5,13 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 64

4-({4-[3-(Benciloxicarbonil)propoxi]-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 27 utilizando 4-{{4-hidroxi-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-{{4-hidroxi-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,3 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,5 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 65

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{{4-[3-carboxipropoxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 25 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{{4-[3-(benciloxicarbonil)propoxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 4-{{4-benciloxi-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,78 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,6 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,25 (2H, m), 5,06 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 3,4 Hz), 5,3-5,45 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,6 Hz).

### Ejemplo de Referencia 66

4-{{4-[3-Carboxipropoxi]-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi) fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 25 utilizando 4-{{4-[3-(benciloxicarbonil)propoxi]-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)-fenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-{{4-benciloxi-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,0-1,2 (42H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,1-4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,2-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 6,41 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,1 Hz).

### Ejemplo de Referencia 67

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{{4-[3-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 45 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-{{4-[3-carboxipropoxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-{{4-[2-carboxietoxi]-2-metilfenil]metil}-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,53 (6H, s), 1,83 (3H, s), 1,95-2,1 (8H, m), 2,15 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,5 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,6 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,85-3,95 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,5 Hz), 5,15 (2H, s), 5,35-5,45 (2H, m), 5,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,06 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 68

4-[[4-{3-[1-Benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]-propoxi}-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 45 utilizando 4-[[4-(3-carboxipropoxi)-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

10 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 1,0-1,2 (42H, m), 1,54 (6H, s), 1,75-1,85 (2H, m), 2,0-2,1 (4H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,8-2,95 (1H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,8-4,05 (5H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 5,1-5,3 (4H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,09 (1H, s ancho), 6,29 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz), 6,4 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,4 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia 69

20 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[[4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 48 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[[4-{3-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil]-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,05-1,15 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,0-2,2 (8H, m), 2,26 (3H, s), 2,4 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,59 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 4,22 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,7 Hz), 5,0-5,1 (1H, m), 5,3-5,45 (3H, m), 6,24 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,2 Hz).

### Ejemplo de Referencia 70

4-[[4-{3-[1-Carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 48 utilizando 4-[[4-{3-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil]metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-benciloxicarbonil-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

45 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 1,0-1,2 (42H, m), 1,54 (6H, s), 1,7-1,9 (2H, m), 1,95-2,15 (4H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,9-4,05 (4H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,4-4,55 (1H, m), 5,15-5,3 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 9,4 Hz), 5,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,17 (1H, s ancho), 6,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,41 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,1 Hz).

### Ejemplo 112

55 3-(β-D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{14-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil]metil]-1H-pirazol

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-4-[[4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(benciloxicarbonil)piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[[4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil]metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-bencilpiperazina, respectivamente.

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

65 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,55-2,9 (5H, m), 3,45-3,8 (11H, m), 3,85 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,2 Hz).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo 113

3-( $\beta$ -D-Galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-1H-pirazol

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 78 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-hidroxietil)piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-(2-carboxietoxi)-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 2-amino-2-metilpropionamida, respectivamente.

10

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,05-1,15 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,3-2,55 (8H, m), 2,7-2,85 (1H, m), 3,45-3,8 (13H, m), 3,85 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,6 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,7 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz).

15

### Ejemplo 114

20 3-( $\beta$ -D-Glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-{3-[1-[(piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil)metil]-1H-pirazol

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 105 utilizando 4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iloxi)fenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol en lugar de 4-[(4-{3-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-3-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-1H-pirazol.

25

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

30 1,05-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,7-1,85 (2H, m), 1,95-2,1 (4H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,6-2,8 (4H, m), 2,8-2,95 (1H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,75 (9H, m), 3,83 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,9-4,0 (4H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,4 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,3 Hz).

### 35 Ejemplo de Referencia 71

4-[(4-Bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 2 utilizando bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo en lugar de 4-bromobromuro de bencilo.

40

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,17 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,85-3,05 (1H, m), 3,67 (2H, s), 7,0-7,3 (3H, m).

45

### Ejemplo de Referencia 72

3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo- $\alpha$ -D-galactosa en lugar de 4-[(4-(2-benciloxicarbonil)-2-metilpropoxi)fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona y acetobromo- $\alpha$ -D-glucosa, respectivamente.

55

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

60 1,15-1,25 (6H, m), 1,92 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,9-3,0 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,67 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,05-4,25 (3H, m), 5,1 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 3,4 Hz), 5,35-5,45 (2H, m), 5,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m).

65

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 73

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxiprop-1-enil]-2-fluorofenil}metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol

5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 4 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol.

10 RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,89 (3H, s), 1,99 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,27 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz), 3,59 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 3,7 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 4,05-4,3 (3H, m), 5,1 (1H, dd,  $J = 10,2$  Hz, 3,5 Hz), 5,3-5,5 (3H, m), 6,2-6,35 (1H, m), 6,43 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 6,9-7,15 (3H, m).

15

### Ejemplo de Referencia 74

1-(2-Amino-2-metilpropionil)-4-(benciloxicarbonil)piperazina

20

A una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropiónico (10 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadieron 1-(benciloxicarbonil)piperazina (16,3 g), 1-hidroxibenzotriazol (8,02 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (11,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla disolvente de *n*-hexano y acetato de etilo (1/1) (40 mL) a 60°C calentando, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió el mismo disolvente (30 mL), y la mezcla se agitó adicionalmente durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar 4-benciloxicarbonil-1-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropionil]-piperazina (13,5 g). A una solución de la 4-benciloxicarbonil-1-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropionil]-piperazina obtenida (5 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió ácido clorhídrico (solución de 4 moles/L en 1,4-dioxano, 40 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,65 g).

25

30

35

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,41 (6H, s), 3,45-3,55 (4H, m), 3,7-3,95 (4H, ancho), 5,15 (2H, s), 7,25-7,4 (5H, m).

40

### Ejemplo 115

4-[[2-Fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol

45

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-({4-[(1*E*)-3-carboxiprop-1-enil]-2-fluorofenil}metil)-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benciloxicarbonil)piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol y 1-bencilpiperazina, respectivamente.

50

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:

1,1-1,2 (6H, m), 1,42 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,6 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,7-2,85 (4H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,45-3,85 (11H, m), 3,85-3,9 (1H, m), 5,09 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,0-7,15 (1H, m).

55

### Ejemplo de Referencia 75

60

Alcohol 4-bromo-2-clorobencílico

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 14 utilizando ácido 4-bromo-2-clorobenzoico en lugar de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico.

65

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1,9-2,0 (1H, m), 4,73 (2H, d,  $J = 5,5$  Hz), 7,3-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m).

## ES 2 345 250 T3

### Ejemplo de Referencia 76

#### *4-[(4-Bromo-2-clorofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona*

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 15 utilizando alcohol 4-bromo-2-clorobencílico en lugar de alcohol 4-bromo-2-metilbencílico.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 1,07 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,7-2,85 (1H, m), 3,61 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz).

### Ejemplo de Referencia 77

15

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 12 utilizando 4-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona en lugar de 4-[[4-(2-benciloxicarbonil-2-metilpropoxi)-fenil]metil]-1,2-dihidro-5-isopropil-3H-pirazol-3-ona.

20

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 1,17 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,9 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,74 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 4,3 Hz), 5,1-5,35 (3H, m), 5,6 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,8 Hz).

### Ejemplo de Referencia 78

30

#### *3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-2-clorofenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 4 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromo-2-clorofenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-bromofenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol.

35

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 1,1-1,2 (6H, m), 1,85 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,02 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,85-3,0 (1H, m), 3,27 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,68 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,78 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 3,8 Hz), 5,15-5,3 (3H, m), 5,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,2-6,35 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz).

45

### Ejemplo 116

#### *4-[[2-Cloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol*

50

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 99 utilizando 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-({4-[(1E)-3-carboxiprop-1-enil]-2-clorofenil}metil)-5-isopropil-1H-pirazol y 1-(2-amino-2-metilpropionil)-4-(benciloxicarbonil)piperazina en lugar de 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-carboxi-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)-metil]-5-isopropil-1H-pirazol y 1-bencilpiperazina, respectivamente.

55

RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

60 1,1-1,2 (6H, m), 1,43 (6H, s), 1,8-1,95 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,65-2,95 (5H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,5-3,9 (8H, m), 5,09 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,95-7,1 (2H, m), 7,2 (1H, d, J = 1,3 Hz).

65

## Ejemplo de Ensayo 1

*Análisis de los efectos inhibidores sobre la actividad de SGLT1 humano*5 1) *Clonación y construcción del vector que expresa SGLT1 humano*

La genoteca de ADNc se preparó para la amplificación por PCR mediante transcripción inversa a partir del ARN total obtenido de intestino delgado humano (gen Ori) utilizando oligo-dT como cebador. Utilizando esta genoteca de ADNc como molde, el fragmento de ADN que codifica los pb 1 a 2005 de SGLT1 humano (ACCESO: M24847), que fue referido por Hediger *et al.*, se amplificó mediante el método PCR y se insertó en el sitio de clonación múltiple de pcDNA3.1(-) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada se emparejó perfectamente con la secuencia referida previamente.

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

El vector de expresión de SGLT1 humano se digirió con *ScaI* a un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en células CHO-K1 por medio de lipofección (Effectene Transfección Reagent: QIAGEN). Se seleccionaron líneas celulares resistentes a la neomicina mediante cultivo en el medio que contiene G418 (1 mg/mL, LIFE TECHNOLOGIES), y después se midió la actividad contra la absorción de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido mediante el método descrito más abajo. La línea celular, que mostró la mayor actividad de absorción, se seleccionó y se designó CS1-5-11D. las células CS1-5-11D se cultivaron en presencia de G418 a 200  $\mu$ g/mL.

25 3) *Medición de la actividad inhibidora contra la absorción de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido ( $\alpha$ -MG)*

Se sembraron células CS1-5-11D en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de  $3 \times 10^4$  células/pocillo y se cultivaron durante 2 días, y se utilizaron en el análisis de absorción. Se añadió una mezcla de  $\alpha$ -MG (Amersham Pharmacia Biotec) no marcado (Sigma) y marcado con  $C^{14}$  al tampón de absorción (pH 7,4; que contenía cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-etanosulfónico 10 mM, y tris(hidroximetil)aminometano) 5 mM a una concentración final 1 mM. Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, y después se diluyó apropiadamente con agua destilada. Se añadió la solución del compuesto de ensayo al tampón de absorción que contenía  $\alpha$ -MG 1 mM, y se denominó tampón de medición. Para el grupo de control, se preparó el tampón de medición sin ningún compuesto de ensayo. Para medir la absorción basal, se preparó un tampón de medición de la absorción basal que contenía cloruro de cloro 140 mM en lugar de cloruro de sodio. Después de eliminar el medio de cultivo de las células CS1-5-11D, se añadieron a cada pocillo 180  $\mu$ L del tampón de pre-tratamiento (el tampón de absorción basal de  $\alpha$ -MG) y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de repetir el mismo tratamiento, se eliminó el tampón de pre-tratamiento. A cada uno de los pocillos se les añadieron 75  $\mu$ L del tampón de medición o el tampón de absorción basal y se incubó a 37°C durante 1 hora. Después de eliminar el tampón de medición, las células se lavaron dos veces con 180  $\mu$ L por pocillo del tampón de lavado (el tampón de absorción que contenía  $\alpha$ -MG 10 mM no marcado). Las células se solubilizaron con 75  $\mu$ L por pocillo de hidróxido de sodio de 0,2 moles/L. Los productos lisados celulares se transfirieron a PicoPlates (Packard), y después se les añadieron 150  $\mu$ L de MicroScint-40 (Packard) y se mezclaron. La radiactividad se midió por medio de un contador de microcentelleo TopCount (Packard). Se estableció una diferencia de 100% entre la absorción en el grupo de control y la absorción basal, y se calculó la absorción de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido a cada una de las concentraciones de fármaco. La concentración de fármaco, a la que se inhibió 50% de la absorción de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (valor  $CI_{50}$ ), se calculó utilizando un gráfico logit. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

50

TABLA 1

Compuesto de ensayo	Valor $CI_{50}$ (nM)
Ejemplo 15	113
Ejemplo 18	181
Ejemplo 21	12

65

## ES 2 345 250 T3

	Compuesto de ensayo	Valor CI <sub>50</sub> (nM)
5	Ejemplo 24	24
	Ejemplo 27	237
10	Ejemplo 28	267
	Ejemplo 29	431
15	Ejemplo 30	52
	Ejemplo 31	96
20	Ejemplo 32	220
	Ejemplo 33	174
	Ejemplo 34	245
25	Ejemplo 35	115
	Ejemplo 48	31
30	Ejemplo 57	39
	Ejemplo 61	18
35		

### Ejemplo de ensayo 2

#### 40 *Análisis de los efectos sobre el aumento del nivel de glucosa en sangre en ratas*

##### 1) *Preparación del modelo de rata diabética*

45 A ratas wistar macho (Japan Charles River), de 8 semanas de edad, se les inyectó nicotinamida (230 mg/kg) intraperitonealmente. Quince minutos después de la inyección, se les inyectó estreptozotocina (85 mg/kg) intravenosamente desde la vena de la cola bajo anestesia con éter. Después de una semana, las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche y después se realizó el análisis de tolerancia a la glucosa (2 g/kg). Se seleccionaron las ratas que mostraron una concentración de glucosa en plasma 1 hora después de la carga de glucosa de más de 300 mg/dL para utilizarlas en el ensayo de tolerancia a la comida líquida.

50

##### 2) *Ensayo de tolerancia a la comida líquida*

55 Después de mantenerlas en ayunas durante la noche, a las ratas diabéticas se les administró oralmente un compuesto de ensayo (1 mg/kg), que se disolvió en agua destilada, en el grupo de tratamiento con fármaco, o agua destilada sola en un grupo de control. Inmediatamente después de la administración del compuesto, se cargaron 17,25 kcal/kg de comida líquida (Núm. 038, dieta de Control, mezclada con dextrina y maltosa; Oriental Yeast Co., Ltd.) oralmente. La sangre se recogió de la arteria de la cola inmediatamente antes y después de la administración con el transcurso del tiempo, y se trató con heparina inmediatamente. La sangre se centrifugó, y el plasma se recogió para cuantificar la concentración de glucosa en plasma mediante el método de la glucosa oxidasa. Las concentraciones de glucosa en plasma en el pretratamiento (0h), 0,5 y 1 hora después de la administración de fármaco se muestran en la Tabla 2. Los valores en la tabla se presentan como la media ± E.T.

65

## ES 2 345 250 T3

TABLA 2

Compuesto de ensayo	Concentración de glucosa en plasma (mg/dL)		
	0h	0,5h	1h
Control	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
Ejemplo 21	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
Control	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
Ejemplo 30	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
Control	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
Ejemplo 32	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
Ejemplo 33	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21
Control	116 ± 11	241 ± 15	237 ± 10
Ejemplo 48	112 ± 5	139 ± 4	132 ± 4
Control	133 ± 9	236 ± 9	210 ± 11
Ejemplo 57	126 ± 6	149 ± 7	158 ± 10
Control	122 ± 6	277 ± 16	272 ± 21
Ejemplo 61	116 ± 6	136 ± 6	172 ± 37

### Ejemplo de ensayo 3

#### *Ensayo de toxicidad aguda*

Se mantuvieron en ayunas ratones macho ICR (CLEA Japan, Inc.; 32-37 g, n = 5), de 6 semanas de edad, durante 4 horas. Un compuesto de ensayo, que se disolvió en agua destilada, se administró oralmente a una dosis de 1 g/kg, y después los ratones se observaron durante 24 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 3 siguiente.

TABLA 3

Compuesto de ensayo	Número de muertes
Ejemplo 57	0/5

### **Aplicabilidad Industrial**

Los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos ejercen una actividad inhibitoria de SGLT1 humano y pueden suprimir el aumento del nivel de glucosa en sangre inhibiendo la absorción de carbohidratos tales como la glucosa en el intestino

## ES 2 345 250 T3

delgado, y concretamente, pueden normalizar la hiperglucemia postprandial retrasando la absorción de carbohidratos basándose en el mecanismo. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar agentes excelentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia tal como la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad o similares. Además, puesto que los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (II) de la presente invención y sus sales son importantes como intermedios en la producción de los derivados de pirazol representados por la anterior fórmula general (I), los compuestos representados por la anterior fórmula general (I) de la presente invención se pueden preparar fácilmente a través de tales compuestos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

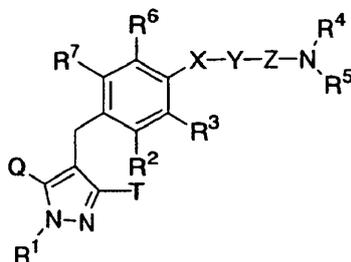
55

60

65

## REIVINDICACIONES

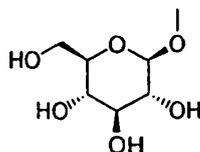
1. Un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



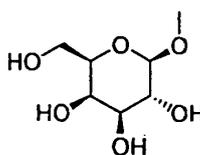
donde

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el anillo;

uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula:



o un grupo representado por la fórmula:



mientras que el otro representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, un grupo alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o un grupo de fórmula general: -A-R<sup>8</sup> donde A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo etileno, -OCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>O-; y R<sup>8</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo carboxi, un grupo alcocarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo ciano y un grupo nitro, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

## ES 2 345 250 T3

Y representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquenileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con la condición de que X es un enlace sencillo cuando Y es un enlace sencillo;

Z representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (i), o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

el grupo sustituyente (i) consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureido, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfamida, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, un grupo de fórmula general: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di [hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino y un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede tener un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como sustituyente,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 1, donde Y representa un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquenileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el siguiente grupo sustituyente (i), el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (i); y el grupo sustituyente (i) consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureido, un grupo sulfamida, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfamida, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, un grupo de fórmula general: -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino y un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede tener un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como sustituyente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 2, donde uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene un grupo seleccionado entre los siguientes grupos sustituyentes (iA), el otro representa un átomo de hidrógeno; y el grupo sustituyente (iA) es un grupo de fórmula general: -CON(R<sup>9A</sup>)R<sup>10A</sup> donde R<sup>9A</sup> y R<sup>10A</sup> se unen junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

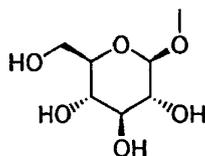
4. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X representa un enlace sencillo; e Y representa un grupo trimetileno o un grupo 1-propenileno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X representa un átomo de oxígeno; e Y representa un grupo etileno o un grupo trimetileno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

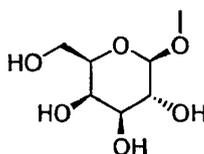
## ES 2 345 250 T3

6. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 1, donde X representa un enlace sencillo; Y representa un enlace sencillo; uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el siguiente grupo sustituyente (iB), el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (iB); y el grupo sustituyente (iB) consiste en un grupo ureído, un grupo sulfamido, un grupo mono o di (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureído, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfamida, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, un grupo de fórmula general: -CON(R<sup>9B</sup>)R<sup>10B</sup> donde uno de R<sup>9B</sup> y R<sup>10B</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo mono o di[hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino], un grupo ureído, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureído, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino y un grupo carbamoilo, el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, a mono o di[hidroxil(C<sub>1-6</sub> alquil)] amino grupo, un grupo ureído, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureído, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino y un grupo carbamoilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede tener un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como sustituyente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; T representa un grupo representado por la fórmula:

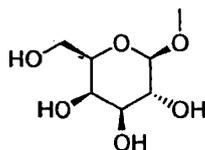


o un grupo representado por la fórmula:



Q representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde uno de Q y T representa un grupo representado por la fórmula:

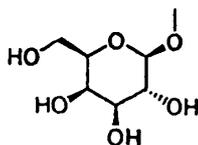


el otro representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 345 250 T3

9. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 7 o 8, donde T representa un grupo representado por la fórmula:

5



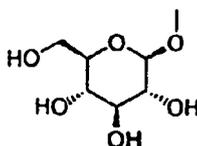
10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 10. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 7 o 9, donde Q representa un grupo isopropilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un profármaco de un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde T representa un grupo representado por la fórmula:

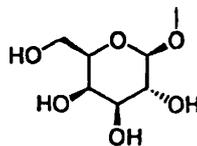
20



25

o un grupo representado por la fórmula:

30



35

40 en el que el grupo hidroxilo de la posición 4 está sustituido con un grupo glucopiranosilo o un grupo galactopiranosilo, o el grupo hidroxilo de la posición 6 está sustituido con un grupo glucopiranosilo, un grupo galactopiranosilo, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo acilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sustituido con alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilalcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo o un grupo alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45

12. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

50

4-(4-{3-[1-carbamoil-1-(metil) etilcarbamoil]propil}-2-metilfenil)metil]-3-(β-D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

55

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[2-(dimetilamino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol];

4-[(4-{3-[1-(2-amino)etilcarbamoil]-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1H-pirazol;

60

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol];

65

3-(β-D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1H-pirazol;

3-(β-D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-1H-pirazol];

## ES 2 345 250 T3

- 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;
- 5 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[(*S*)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{(1*E*)-3-[(*S*)-2-hidroxi-1-(metil)etilcarbamoil]prop-1-enil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 10 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-etoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[2-hidroxi-1,1-di-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 15 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-etoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol;
- 20 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;
- 25 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]propoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 30 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[(4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propoxi)-2-metilfenil]metil)-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-1-(3-hidroxi)propil)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil}-1*H*-pirazol;
- 35 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-{{4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propoxi)-2-metilfenil]metil}-1*H*-pirazol;
- 40 4-[[2-fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 4-[[2-cloro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil]-3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol, y
- 45 sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en la reivindicación 12, que es un compuesto seleccionado del siguiente grupo:
- 50 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}fenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 55 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)fenil]metil]-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{3-[1-[[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil]-propil}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;
- 60 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)fenil]metil]-1*H*-pirazol;
- 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-etoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol;
- 65 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-hidroxi)etil]-piperazin-1-il]carbonil}-1-(metil)etilcarbamoil]etoxi}-2-metilfenil)metil]-5-isopropil-1*H*-pirazol;

## ES 2 345 250 T3

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(2-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-etoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol];

5 3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propil)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol];

3-( $\beta$ -D-glucopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol];

10 3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-4-[[4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}-propoxi)-2-metilfenil]metil]-1*H*-pirazol];

4-[[2-fluoro-4-(3-{1-[(piperazin-1-il)carbonil]-1-(metil)etilcarbamoil}propil)fenil]metil]-3-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-5-isopropil-1*H*-pirazol, y

15 sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un inhibidor de SGLT1 humano que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 16. Un agente para inhibir la hiperglucemia postprandial que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 17. Un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia, que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 18. Un agente para la prevención o el tratamiento como se ha reivindicado en la reivindicación 17, donde la enfermedad asociada con la hiperglucemia es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la diabetes, la tolerancia alterada a la glucosa, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la hiperinsulinemia, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones del metabolismo lipídico, la aterosclerosis, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema, la hiperuricemia y la gota.

40 19. Un agente para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa o glucemia basal alterada en la diabetes en un sujeto, que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 20. Un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con el incremento del nivel de galactosa en sangre, que comprende como ingrediente activo un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. Un agente para la prevención o el tratamiento como se ha reivindicado en la reivindicación 20, donde la enfermedad asociada con el incremento del nivel de galactosa en sangre es la galactosemia.

50 22. Una composición farmacéutica como se ha reivindicado en la reivindicación 14, donde la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida.

23. Un agente como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 15-21, donde la forma de dosificación es una formulación de liberación sostenida.

55 24. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

60 25. Un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto.

65 26. El uso de un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

27. El uso de un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto.

5 28. Una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario.

35 29. Una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quiroinositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares 256, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

65 30. Una combinación farmacéutica que comprende (A) un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la

tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto.

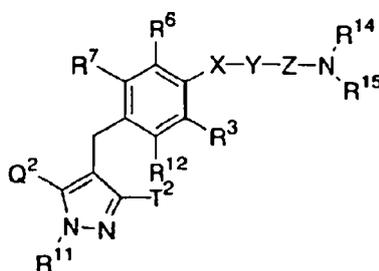
31. El uso de (A) un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fíbrico, un agonista del adrenoceptor  $\beta$ 3, un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha$ 2, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la hiperglucemia.

32. El uso de (A) un derivado de pirazol como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un potenciador de la sensibilidad a la insulina, un inhibidor de la absorción de glucosa, una biguanida, un potenciador de la secreción de insulina, un inhibidor de SGLT2, una insulina o análogo de insulina, un antagonista del receptor de glucagón, un estimulador del receptor quinasa de insulina, un inhibidor de la tripeptidil peptidasa II, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un inhibidor de la glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de la fructosa-6-bifosfatasa, un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa, un inhibidor de la gluconeogénesis hepática, D-quirositol, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3, el péptido 1 de tipo glucagón, un análogo del péptido 1 de tipo glucagón, un agonista del péptido 1 de tipo glucagón, amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina, un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la formación de productos finales de glucosilación avanzada, un inhibidor de la proteína quinasa C, un antagonista del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un antagonista del canal del sodio, un inhibidor del transcrito del factor NF- $\kappa$ B, un inhibidor de la peroxidasa lipídica, un inhibidor de la dipeptidasa ácida N-acetilada conectada a  $\alpha$ , el factor de

## ES 2 345 250 T3

crecimiento I de tipo insulínico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un análogo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso, un derivado de carnitina, uridina, 5-hidroxi-1-metilhidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128, antidiarreicos, catárticos, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, un derivado de ácido fibrótico, un agonista del adrenoceptor  $\beta_3$ , un inhibidor de la acil coenzima A colesterol aciltransferasa, probcol, un agonista del receptor de la hormona tiroidea, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, un inhibidor de la lipoxigenasa, un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un potenciador del receptor de lipoproteínas de baja densidad, un derivado de ácido nicotínico, un sequestrante de ácidos biliares, un inhibidor del cotransportador de sodio/ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, un supresor del apetito, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un antagonista del receptor de endotelina, un agente diurético, un antagonista de calcio, un agente antihipertensor vasodilatador, un agente de bloqueo simpático, un agente antihipertensor de acción central, un agonista del adrenoceptor  $\alpha_2$ , un agente antiplaquetario, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un agente uricosúrico y un alcalinizador urinario, para la fabricación de una composición farmacéutica para la inhibición del avance de la tolerancia alterada a la glucosa en la diabetes en un sujeto.

33. Un derivado de pirazol representado por la fórmula general:



donde

$R^{11}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquenoilo  $C_2-C_6$ , un grupo hidroxialquilo  $C_2-C_6$  que puede tener un grupo protector, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , o un grupo arilalquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  en el anillo;

uno de  $Q^2$  y  $T^2$  representa a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi grupo o a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi grupo, mientras que el otro representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo haloalquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquilo  $C_1-C_6$  sustituido con alcoxi  $C_1-C_6$  o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ ;

$R^{12}$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio, un grupo haloalquilo  $C_1-C_6$ , un grupo haloalcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido, un grupo alcoxi  $C_2-C_6$  sustituido con cicloalquilo  $C_3-C_7$  o un grupo de fórmula general:  $-A-R^{18}$  donde A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, un grupo etileno,  $-OCH_2-$  o  $-CH_2O-$ ; y  $R^{18}$  representa un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ , un grupo heterocicloalquilo  $C_2-C_6$ , un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alquenoilo  $C_2-C_6$ , un grupo haloalquilo  $C_1-C_6$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1-C_6$  que puede tener un grupo protector, un grupo carboxi que puede tener un grupo protector, un grupo alcóxycarbonilo  $C_2-C_7$ , un grupo ciano y un grupo nitro, o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;

X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Y representa un enlace sencillo, un grupo alquenoilo  $C_1-C_6$  o un grupo alquenoilo  $C_1-C_6$  con la condición de que X es un enlace sencillo cuando Y es un enlace sencillo;

Z representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo;  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los siguientes grupos sustituyentes (ii), o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico  $C_2-C_6$  que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y un grupo hidroxialquilo  $C_1-C_6$  que puede tener un grupo protector;

## ES 2 345 250 T3

R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

5 el grupo sustituyente (ii) consiste en un grupo hidroxil que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono- o di[hidroxi(alquil C<sub>1-6</sub>)]amino que puede tener un grupo protector, un grupo ureido, un grupo sulfamido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfamida, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino, un grupo de fórmula general: -CON(R<sup>19</sup>)R<sup>20</sup> donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxil que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino que puede tener un grupo protector, un grupo mono o di[hidroxi(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino] que puede tener un grupo protector, un grupo ureido, un grupo mono o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ureido, un grupo acil(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino y un grupo carbamilo, o se une junto con el átomo de nitrógeno contiguo para formar un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un grupo protector, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo que puede tener los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil que puede tener un grupo protector, un grupo amino que puede tener un grupo protector, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino cíclico C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede tener un grupo protector, y un grupo amino cíclico aromático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede tener un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como sustituyente, o una de sus sales.

25

30

35

40

45

50

55

60

65