



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 291 974**

(51) Int. Cl.:

C07D 205/08 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04810780 .9**

(86) Fecha de presentación : **10.11.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1682499**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

(54) Título: **4-biarilil-1-fenilazetidin-2-onas.**

(30) Prioridad: **10.11.2003 US 518698 P**
03.03.2004 US 549577 P
30.07.2004 US 592529 P
28.09.2004 US 614005 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **Microbia, Inc.**
320 Bent Street
Cambridge, Massachusetts 02141, US

(72) Inventor/es: **Martinez, Eduardo;**
Talley, John J.;
Antonelli, Stephen;
Barden, Timothy, C.;
Lundrigan-Soucy, Regina;
Schainer, Wayne, C.;
Yang, Jing-Jing;
Zimmer, Daniel P.;
Cali, Brian;
Currie, Mark G. y
Yorgey, Peter S.

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

4-biarilil-1-fenilazetidin-2-onas.

5 **Referencia cruzada a las aplicaciones relacionadas**

Esta aplicación reivindica con prelación de las aplicaciones provisionales US números de series 60/518,698; 60/549,577; 60/592,529; y 60/614,005, archivadas en Noviembre 10, 2003; Marzo 3, 2004; Julio 30, 2004; y Septiembre 28, 2004, respectivamente. Las divulgaciones completas de todas se incorporan aquí por referencia.

10 **Campo de la invención**

La invención se relaciona con un género químico de 4-biarilil-1-fenilazetidin-2-onas, útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia y los tumores malignos y benignos asociados con el colesterol.

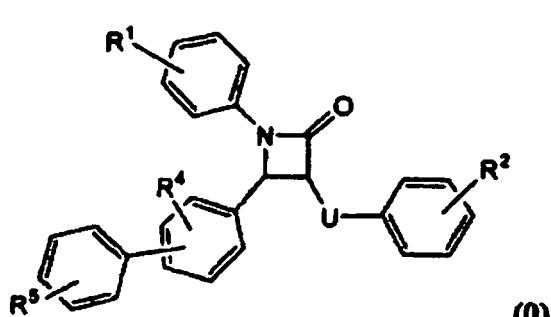
15 **Antecedentes de la invención**

1,4-Difenilazetidin-2-onas y su utilidad para el tratamiento de desórdenes del metabolismo de lípidos se describen en la patente US 6,498,156, USRE37721 y aplicación PCT WO02/50027, las divulgaciones de las cuales se incorporan 20 aquí por referencia según se asocian a la utilidad. Las azetidinonas útiles como agentes hipocolesterolémicos también se revelan en EP 0524595 y WO 02/066464.

Shugui *et al.* (Chem. Abs. 1991:457299) revela la separación de enantiómeros de beta lactamas monocíclicas por HPLC.

25 **Resumen de la invención**

En un aspecto la invención se relaciona con compuestos de fórmula (0):



en donde

45 R^1 representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-alquil inferior, metilenodioxi, etilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF_3 , nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquiliaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxy, bencilogoxi, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, un azúcar, un poliol, un glucurónido y 50 un azúcar carbamato;

55 R^2 representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-alquil inferior, metilenodioxi, etilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF_3 , nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquiliaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato;

60 R^4 representa uno, dos, tres o cuatro residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, hidroxi alquil inferior, -CN, CF_3 , nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquiliaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato;

65 R^5 representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, etilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, $-CF_3$, nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquiliaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato; con la condición que cuan-

do R⁵ es hidrógeno, R⁴ sea -OH, -SH o -B(OH)₂; U es un alquíleno (C₂-C₆) en el cual uno o más -CH₂- se pueden reemplazar por un radical seleccionado de -S-, -S(O)-, -SO₂-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -CHF-, -CF₂-, -CH(O-alkil inferior)-,

5 -CH(O-acyl inferior)-, -CH(OSO₃H)-, -CH(OPO₃H₂)-, -CH(OB(OH)₂)-, o -NOH-; con la condición que

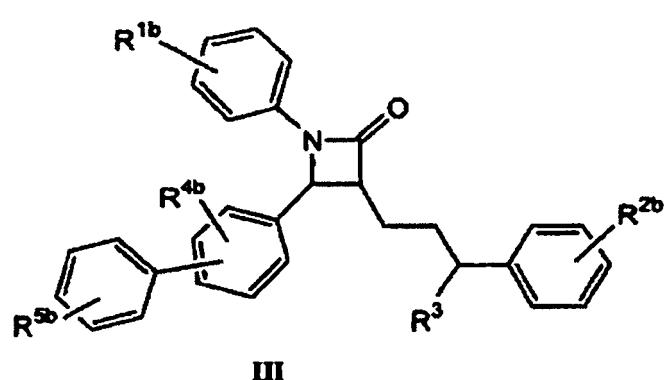
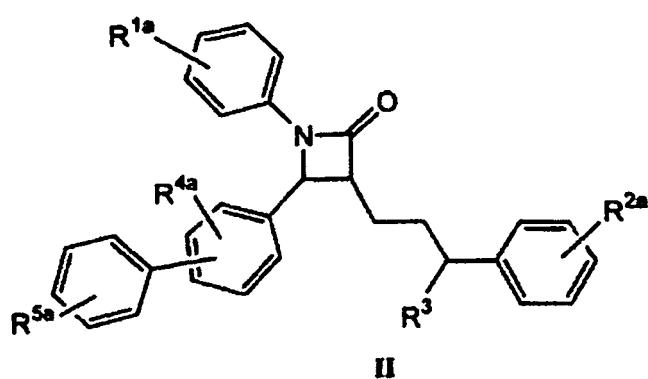
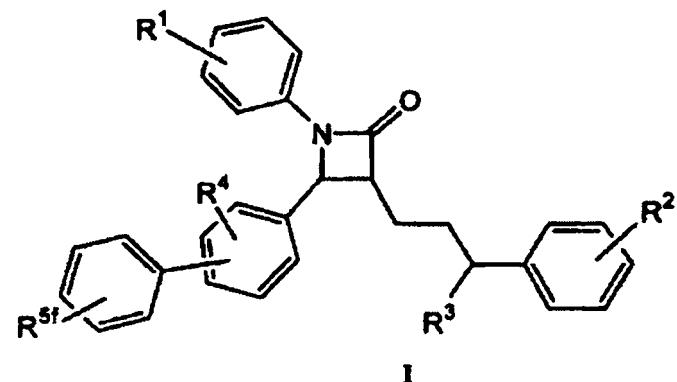
(1) R⁵ no pueda ser -CN; 2,5-dimetoxi; 2,6-dimetoxi o halógeno cuando ninguno de R⁴ y R³ incluyan un grupo -OH, amino, alquil inferior, O-alkil inferior, alcoxicarbonil, -B(OH)₂, -PO₃H₂ o -SO₃H;

10 (2) los residuos -CH₂- adyacentes en U no puedan ser reemplazados por -S-, -S(O)-, -SO₂- o -O-; y

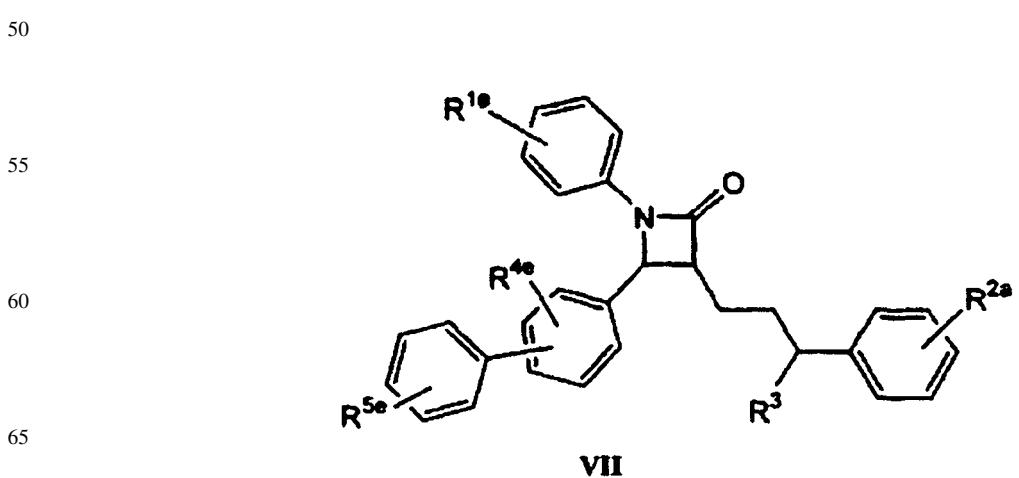
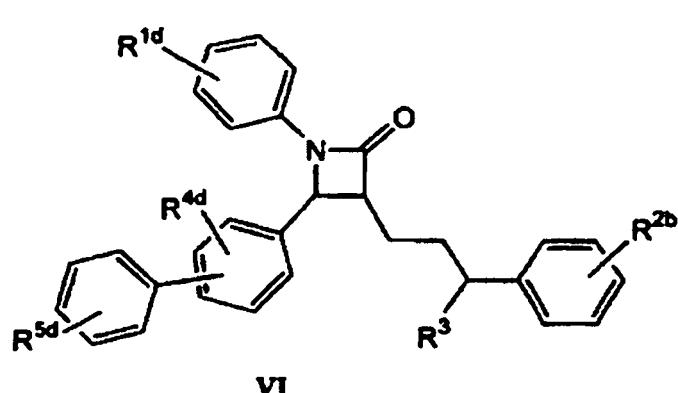
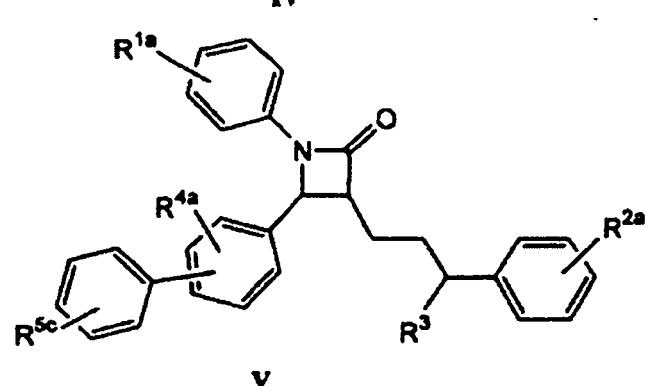
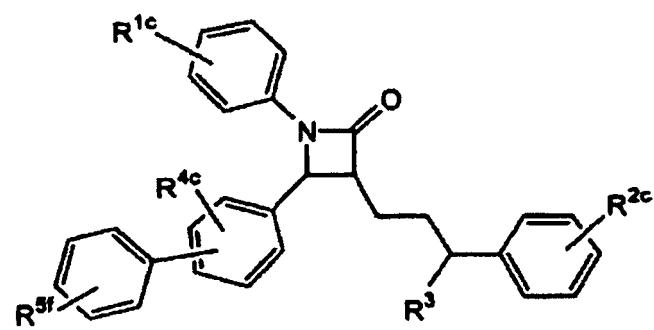
(3) los residuos -S-, -S(O)-, -SO₂-, -O- y -NH- en U no pueden ser separados solamente por un carbón único.

El subgénero incluye los compuestos bifenil de las fórmulas generales I-VII:

15



ES 2 291 974 T3



ES 2 291 974 T3

En la fórmula I, R¹ y R² representan uno o dos residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un azúcar, un glucurónido y un azúcar carbamato; R³ se selecciona del H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-acil; R⁴ representan uno, dos, tres o cuatro residuos seleccionados independientemente del H, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un azúcar, un glucurónido y un azúcar carbamato; R^{5f} representan uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente del halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un azúcar, un glucurónido a azúcar carbamato y -N+R⁶R⁷R⁸X-; R⁶ es un hidrocarburo C₁ a C₂₀ o forma un anillo de cinco- a siete-miembros con R⁷; R⁷ es alquil o forma un anillo de cinco- a siete-miembros con R⁶; R⁸ es un alquil o junto con R⁶ o R⁷ forman un segundo anillo de cinco- a siete-miembros; y X es un anión.

En la fórmula II uno de R^{1a}, R^{4a} y R^{5a} es -Q-A-N+R⁹R¹⁰R¹¹X- y los otros dos de R^{1a}, R^{4a} y R^{5a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi. R^{2a} representan uno o dos residuos seleccionados independientemente del H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un azúcar, un glucurónido a azúcar carbamato y -N+R⁶R⁷R⁸X-; R⁶ es un hidrocarburo C₁ a C₂₀ o forma un anillo de cinco- a siete-miembros con R⁷; R⁷ es alquil o forma un anillo de cinco- a siete-miembros con R⁶; R⁸ es un alquil o junto con R⁶ o R⁷ forman un segundo anillo de cinco- a siete-miembros; y X es un anión.

En la fórmula III, R^{2b} representan uno o dos residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil; alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi. R₃ se selecciona de H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-acil. Uno de R^{1b}, R^{4b} y R^{5b} es R¹² y los otros dos de R^{1b}, R^{4b} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un azúcar, un glucurónido, y un azúcar carbamato; R¹² es (C₀ a C₃₀)alquieno-G_n en el cual uno o más residuos -CH₂- en dicho alquieno se pueden reemplazar por un -S-, -SO-, SO₂-, -O- -NH-, -N(alquil)-, -N (fenil)-, -N(alquilfenil)-, -N+(alquil)₂-, -N+(fenil)₂-, -N+(alquifenil)₂-, -C(=O)-, -C(=S), CH=CH-, -C=C-, fenileno o -N[(C=O)alquienoCOOH]-; G se selecciona de -SO₃H -PO₃H₂, -O-PO₃H₂, -COOH, -C(N=H)NH₂, un poliol, un azúcar, un glucurónido, un azúcar carbamato, -N+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X-, y un residuo trialquilamonioalquil mono o bicíclico; R^{6a} es un hidrocarburo C₁ a C₂₀; R^{7a} es un alquil; R^{8a} es un alquil; n es uno, dos, tres, cuatro o cinco y X es un anión.

En los compuestos de fórmula IV, R^{1c} y R^{2c} representan uno o dos residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, hidroxiamidino, guanidino, dialquilguanidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un glucurónido, y un azúcar carbamato. R³ se selecciona de H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-acil. R^{4c} representa uno, dos, tres o cuatro residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un glucurónido y un azúcar carbamato; y R^{5f} representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, un glucurónido, un azúcar carbamato y -N+R⁶R⁷R⁸X-.

En los compuestos de fórmula V, R^{1a}, R^{2a} y R^{4a} cada uno representa uno o dos residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metile-

ES 2 291 974 T3

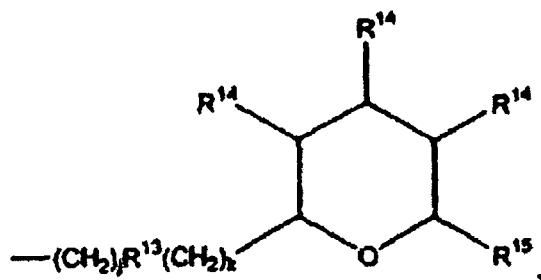
nodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxy, benciloxi. R³ se selecciona de H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-acil. R^{5c} es -Q-A-N+R⁹R¹⁰R¹¹X⁻; Q se selecciona de un enlace directo, -O-, -S-, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -C(=O)-, 5 -CONH-, -NHCO-, -CH₂NH(C=O)-, -(C=O)O-, -NHCONH-, -OCONH- y -NHCOO-; y A se selecciona de un hidrocarburo C₂ a C₂₀, alquil sustituido de 2 a 20 carbonos, aril sustituido, aril alquilsustituido, y oxaalquil de cuatro a quince carbonos; y, cuando Q es un enlace directo, -C(=O) o -O(C=O)-, A puede ser adicionalmente un metileno.

10 En los compuestos de fórmula VI, R^{2b} representa uno o dos residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, 15 dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxy, benciloxi. R³ se selecciona de H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-acil. Uno de R^{1d}, R^{4d} y R^{5d} es R^{12a} y los otros dos de R^{1d}, R^{4d} y R^{5d} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxy, benciloxi y R^{12a}; R^{12a} es

20

25

30

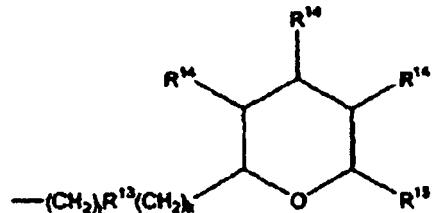


o, cuando R^{5d} es R^{12a}, R^{12a} pueden ser adicionalmente un alquíleno (C₀ a C₃₀)-G_n en el cual uno o más residuos -CH₂- en dicho alquíleno se pueden reemplazar por -S-, -SO-, SO₂-, -O-, -NH-, -N(alquil)-, -N(fenil)-, -N(alquilfenil)-, -N+(alquil)₂-, -N+(fenil)₂-, -N+(alquilfenil)₂-, -C(=O)-, -C(=S), CH=CH-, -C=C-, fenileno o -N[(C=O) alquílenoCOOH]-; G se selecciona de -SO₃H, -PO₃H₂, -O-PO₃H₂, -COOH, -C(N=H)NH₂, un poliol, un azúcar, un glucurónido, un azúcar carbamato, -N+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X⁻, y un residuo trialquilamonioalquil mono o bicíclico; R¹³ se selecciona de un enlace directo, -C=C-, -OCH₂, -C(=O)- y -CHOH-; R¹⁴ se selecciona de -OH y -OC(=O)alquil; R¹⁵ se 40 selecciona de -CH₂OH -CH₂OC(=O)alquil y -COOAlquil; j es 1-5; k es cero o 1-5; y n es 1-5.

En los compuestos de fórmula VII, R^{1e}, R^{2a} y R^{4e} cada uno representa uno o dos residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, 45 alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxy, benciloxi. R³ se selecciona de H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-acil. R^{5e} se selecciona de

50

55



60

y alquíleno (C₀ a C₃₀)-G_n en el cual uno o más residuos -CH₂- en dicho alquíleno se pueden reemplazar por -S-, -SO-, SO₂-, -O-, -NH-, -N(alquil)-, -N(fenil)-, -N(alquilfenil)-, -N+(alquil)₂-, -N+(fenil)₂-, -N+(alquilfenil)₂-, -C(=O)-, -C(=S), CH=CH-, -C=C-, fenileno o -N[(C=O) alquílenoCOOH]-.

65 En un segundo aspecto, la invención se relaciona con las formulaciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención que tiene un contra anión farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente además que comprende uno o más de (1) un inhibidor de la biosíntesis del colesterol; (2) un inhibidor de la proteína transferencia del éster del colesterol (CETP); (3) un secuestrante de ácido biliar; (4)

ES 2 291 974 T3

un ácido nicotínico o derivado de este; (5) un agonista receptor alfa activador del proliferador de peroxisoma; (6) un inhibidor de la acilcoenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT); (7) un medicamento de control de la obesidad; (8) un agente hipoglicémico; (9) un antioxidante y (10) un compuesto antihipertensivo.

5 En un tercer aspecto, la invención se relaciona con los usos de los compuestos de la invención para prevenir y/o tratar un desorden del metabolismo de lípidos, incluyendo hiperlipidemia, sitosterolemia y síntomas arterioscleróticos; inhibiendo la absorción del colesterol del intestino; reduciendo las concentraciones del colesterol LDL en suero o plasma sanguíneo; reduciendo las concentraciones del colesterol y éster del colesterol en el suero o plasma sanguíneo; reduciendo las concentraciones de la proteína reactiva C (CRP) en suero o plasma sanguíneo, reduciendo las concentraciones de triglicéridos en suero o plasma sanguíneo; reduciendo las concentraciones de apolipoproteína B en suero o plasma sanguíneo; incrementando las concentraciones del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en suero o plasma sanguíneo; incrementando la excreción fecal del colesterol; el tratamiento de una condición clínica para la cual se indica un inhibidor de la absorción del colesterol; reduciendo la incidencia de los eventos relacionados con la enfermedad cardiovascular; reduciendo la concentración en plasma o tejido de al menos un esterol no-colesterol o 5 α -estanol; el tratamiento o prevención de la inflamación vascular; prevención, tratamiento, o mejoramiento de síntomas de la Enfermedad de Alzheimer; regulando la producción o el nivel de al menos un péptido P amiloide en la corriente sanguínea y/o cerebro de un sujeto; regulando la cantidad de la ApoE isoforma 4 en la corriente sanguínea y/o cerebro; para prevenir y/o tratar la obesidad; y prevención o disminución de la incidencia de xantomas. Los usos comprenden la administración de un compuesto descrito aquí.

20 25 En un cuarto aspecto, la invención se relaciona con las composiciones para utilizar en los métodos para la prevención o el tratamiento de un tumor asociado con el colesterol. Los métodos comprenden la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la invención a un paciente en riesgo de desarrollo de un tumor asociado con el colesterol o que ya presenta un tumor asociado con el colesterol. El método también incluye la coadministración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la invención y al menos otro agente anticáncer.

30 35 40 En un quinto aspecto, la invención se relaciona con un artículo de manufactura que comprende un contenedor, las instrucciones, y una formulación farmacéutica según lo descrito arriba. Las instrucciones son para la administración de la formulación farmacéutica para un propósito seleccionado de: la prevención o el tratamiento de un desorden del metabolismo de lípidos; inhibiendo la absorción del colesterol del intestino; reduciendo la concentración de al menos un esterol no-colesterol o 5 α -estanol en plasma o tejido; reduciendo las concentraciones del colesterol LDL en suero o plasma sanguíneo; reduciendo las concentraciones de colesterol y éster del colesterol en el suero o plasma sanguíneo; incrementando la excreción fecal del colesterol; reduciendo la incidencia de eventos relacionados con la enfermedad cardiovascular; reduciendo las concentraciones de proteína reactiva C (CRP) en suero o plasma sanguíneo; el tratamiento o prevención de la inflamación vascular; reduciendo las concentraciones de triglicéridos en suero o plasma sanguíneo, incrementando las concentraciones de colesterol HDL en suero o plasma sanguíneo; reduciendo las concentraciones de apolipoproteína B en suero o plasma sanguíneo; la prevención, tratamiento, o mejoramiento de los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer; regulando la producción del péptido β amiloide; regulando la cantidad de ApoE isoforma 4 en la corriente sanguínea y/o cerebro; prevenir y/o tratar la obesidad; prevención o disminución de la incidencia de xantomas; y prevención o tratamiento de un tumor asociado con el colesterol.

Descripción detallada de la invención

45 Los compuestos del género representados por las fórmulas anteriores (0) y I-VII son inhibidores de la absorción del colesterol del intestino. Como es que tienen utilidad en el tratamiento y prevención de desórdenes de lípidos, Tal como hipercolesterolemia y hiperlipidemia. Debido a su efecto en disminuir los lípidos del suero, los compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de la aterosclerosis. Los compuestos se pueden utilizar ventajosamente en combinación con otros agentes hipolipídemicos, incluyendo los inhibidores de la biosíntesis del colesterol, tales como inhibidores reductasa HMG-CoA. Los inhibidores reductasa HMG-CoA incluyen las "estatinas": lovastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, mevastatina, atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, fluvastatina, bervastatina, crilvastatina, carvastatina, rivastatina, sirravastatina, glenvastatina y dalvastatina. Un listado adicional de ejemplos no-limitantes de agentes antihiperlipidémicos que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden encontrar en las columnas 5-6 de la patente US 6,498,156, y en PCT WO 04/004778, las divulgaciones de las cuales se incorporan aquí por referencia. Según lo descrito arriba, la formulación adicionalmente puede contener al menos uno secuestrante de ácido biliar. Los secuestrantes incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam clorhidrato. La formulación también puede contener un ácido nicotínico o derivado de este. Los derivados de ácido nicotínicos incluyen nericitrol, nicofuranosa y acipimox. La formulación también puede contener un agonista del receptor alfa activador del proliferador de peroxisoma, que puede ser un derivado de ácido fíbrico. Los ácidos fíbricos incluyen fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, bezafibrato, clinofibrato, binifibrato y lifibrol. La formulación también puede contener un inhibidor CETP. Ejemplos de tales son los compuestos identificados como JTT-705 en Nature. 406, (6792):203-7 (2000) y CP-529,414 (torcetrapib), descritos en US20030186952 y WO2000017164. Ejemplos de los inhibidores CETP también se encontraron en Current Opinion in Investigational Drugs. 4(3):291-297 (2003). La formulación también puede contener un inhibidor ACAT. Ejemplos de tales son los compuestos identificados como avasimibe en Current Opinion in Investigational Drugs. 3(9):291-297 (2003), y CL-277,082 en Clin Pharmacol Ther. 48(2):189-94 (1990). La formulación también puede contener un medicamento para el control de la obesidad. Ejemplos de medicamentos para el control de la obesidad incluyen el péptido del

ES 2 291 974 T3

fragmento de hormona de intestino YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆)(N. Engl. J. Med. 349:941, 2003; IKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY) o una variante de estos, glp-1 (péptido-1 como el glucagon), exendin-4 (un inhibidor de glp-1), sibutramina, fentermina fendimetrazina, benzfetamina clorhidrato (Didrex), orlistat (Xenical), dietilpropion clorhidrato (Tenuate), fluoxetina (Prozac), bupropion, ephedra, cromo, garcinia cambogia, benzocaina, bladderwrack (focus vesiculosus), chitosan, nomame herba, galega (Goat's Rue, French Lilac), ácido linoleico conjugado, L-carnitina, fibra (psyllium, plantago, guar fiber), cafeína, dehidroepiandrosterona, germander (*teucrium chamaedrys*), B-hidroxi-β-metilbutirato, ATL-962 (Alizyme PLC), T71 (Tularik, Inc.; Boulder CO), un antagonista ghrelin, Acomplia (rimonabant), AOD9604, ácido alfalipoico(alfa-LA), y piruvato. La formulación también puede contener un agente hipoglicémico. Ejemplos de clases de agentes hipoglicémicos incluyen los agonistas del receptor gamma del activador del proliferador de peroxisoma (incluyendo, por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona; y metfonin, phenforin, carbutamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, gliburida [glibenclamida], glipizida, y gliclazida). La formulación también puede contener un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes incluyen probucol y AGI-1067.

La formulación también puede contener un compuesto antihipertensivo. Ejemplos de clases de compuestos antihipertensivos incluyen los derivados de tiazida, bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina (ACE), y antagonistas del receptor de angiotensina II. Ejemplos de derivados de tiazida incluyen hidroclorotiazida, clorotiazida, y politiazida. Ejemplos de bloqueadores β-adrenérgicos incluyen atenolol, metoprolol, propranolol, timolol, carvedilol, nadolol, y bisoprolol. Ejemplos de bloqueadores del canal de calcio incluyen isradipino, verapamil, nitrendipino, amlodipino, nifedipino, nicardipino, isradipino, felodipino, nisoldipino, y diltiazem. Ejemplos de los inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE) incluyen delapril, captopril, enalopril, lisinopril, quinapril, perindopril, benazepril, trandolapril, fosinopril, ramipril, y ceranapril. Ejemplos de los antagonistas del receptor de la angiotensina II incluyen candesartan, sartan, olmesartan, telmisartan, y arosartan.

En una modalidad, la invención comprende un compuesto de la invención junto con una estatina. En otra modalidad, la invención además comprende un agente seleccionado de la niacina, un secuestrante y una fibrato. En otra modalidad, la invención comprende un compuesto de la invención junto con un estatina, niacina, un secuestrante y un fibrato.

La presente invención también se dirige a los usos de los compuestos para la prevención o tratamiento de un tumor asociado con el colesterol en pacientes que están ya sea en riesgo de desarrollar un tumor asociado con el colesterol o presentar ya un tumor asociado con el colesterol. El tumor puede ser tanto un tumor benigno o maligno de la próstata, pecho, endometrio o colon. Los compuestos de la invención pueden ser co-administrados con al menos otro agente anticáncer, que puede ser un antiandrógeno esteroide, un no-antiandrógeno esteroide, un estrógeno, dietilstilbestrol, un estrógeno conjugado, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), un taxano, o un análogo de LHRH. Las pruebas mostraron la eficiencia de la terapia y el fundamento para la terapia de combinación se presentan en la aplicación PCT WO2004/010948, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia.

Los compuestos de la invención pueden reducir ambos niveles de colesterol *in vivo* y formación del epoxicolesterol y por consiguiente inhibe la iniciación y progresión del tumor benigno y maligno asociado con el colesterol o crecimiento celular asociado con el colesterol o masas-celulares. Las composiciones reveladas aquí, Por ejemplo, son útiles para el tratamiento y/o prevención de hipertrrofia prostática benigna, así como tumores asociados con tejidos de próstata, colon, endometrial, o pecho.

Las composiciones de la invención comprenden una dosis efectiva o un cantidad farmacéuticamente efectiva o una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto descrito anteriormente y pueden adicionalmente comprender al menos otro agente anticáncer, para el tratamiento o prevención de la hipertrrofia prostática benigna u otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, particularmente aquellos asociados con tejidos de próstata, pecho, endometrial o colon. Ejemplos de agentes para utilizar en las composiciones y métodos de la invención incluyen antiandrógenos esteroideos o no esteroideos tales como finasteride (PROSCAR®), acetato de ciproterona (CPA), flutamida (4'-nitro-3'-trifluorometil isobutirilanilida), bicalutamida (CASODEX®), y nilutamida; estrógenos, dietilstilbestrol (DES); estrógenos conjugados (por ejemplo, PREMARIN®); compuestos del modulador selectivo receptor de estrógeno (SERM) tales como tamoxifen, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno; taxanos tales como paclitaxel (TAXOL®) y docetaxel (TAXOTERE®); y análogos LHRH tales como acetato de goserelin (ZOLADEX®), y acetato de leuprolide (LUPRON®).

Los usos de la invención paralela a las composiciones y formulaciones. Los métodos comprenden la co-administración a un paciente con necesidad del tratamiento de una cantidad efectiva terapéuticamente de una azetidinona de acuerdo con la invención y uno o más de: (a) un antiandrógeno esteroide o no esteroide; (b) un estrógeno; (c) dietilstilbestrol (DES); (d) un estrógeno conjugado; (e) un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM); (f) un taxano; y (g) un análogo de LHRH. El término "modulador selectivo del receptor de estrógeno" incluye ambos agonista del estrógeno y antagonista del estrógeno y se refiere a los compuestos que se unen con el receptor del estrógeno, inhiben la rotación del hueso y previene la pérdida de hueso. En particular, los agonistas de estrógenos son compuestos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógeno en tejido de mamífero e imitar las acciones del estrógeno en ese tejido. Los antagonistas del estrógeno son compuestos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógeno en tejido de mamífero y bloquear las acciones del estrógeno en este tejido. Ejemplares SERMs son: tamoxifen (Patente U.S. 4,536,516); 4-hidroxitamoxifen (Patente U.S. 4,623,660); raloxifeno (Patente U.S. 4,418,068); idoxifeno (Patente

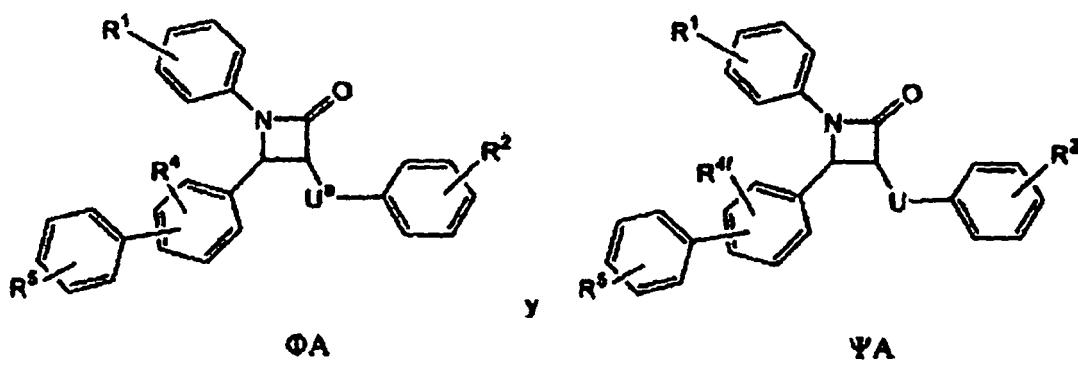
U.S. 4,839,155; y droloxifeno. Para las taxanas ver la Patente U.S.s 6,395,770; 6,380,405; y 6,239,167. Las azetidinonas de la invención también se pueden combinar con un antiandrógeno esteroide o no esteroide, según lo descrito arriba.

5 Ciertos compuestos de la invención pueden tener la ventaja adicional de suprimir los niveles de colesterol y/o LDL en suero mientras ellos mismos no se absorben de manera apreciable en la circulación del mamífero bajo una administración oral. Como resultado de los bajos-a-insignificantes niveles en suero, se observaron, pocos efectos secundarios, tales como interacciones fármaco-fármaco.

10 El subgénero de acuerdo con la invención incluye los compuestos de fórmula (0) en los cuales U se selecciona de -CH₂CH₂CH(OH)-, -SCH₂CH₂-, -S(O)CH₂CH₂-, -SCH₂C(=O)-, -SCH₂CH(OH)-, -CH(OH)CH₂CH₂- y -(CH₂)₄-, en donde el extremo izquierdo de la cadena es el punto de unión al anillo azetidinona y el extremo derecho de la cadena es el punto de unión al anillo fenil. Otros subgéneros de los compuestos de fórmula (0) incluyen ϕA y ψA

15

20



30

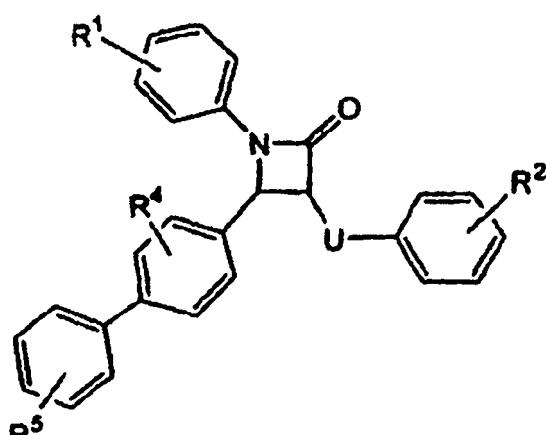
35

40

45

50

55



60

En otro subgénero R¹ puede ser un H o 4-flúor; R² puede ser 4-flúor; y R⁴ puede ser H o hidroxi. En otro subgénero, R⁴ y R⁵ ambos son hidroxi.

65

Otros subgéneros de acuerdo con la invención incluyen los compuestos en los que R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R⁴ y R^{4a} se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, y metoxi; los compuestos en los cuales R¹, R², R⁴ y R⁵ se seleccionan de H, un azúcar, un glucurónido y un azúcar carbamato; los compuestos en los que R³ se selecciona de hidrógeno e hidroxi; compuestos en los cuales R⁴ o R^{4a} es hidrógeno; compuestos en los que R⁵ o R^{5a} se selecciona de halógeno, hidroxi, alquil inferior, -O-alquil inferior, CF₃, alquilsulfonil y arilsulfonil. Ejemplos de los compuestos de fórmula II incluyen aquellos en los cuales uno de R^{1a}, R^{4a} y R^{5a} es -Q-A-N+R⁹R¹⁰R¹¹X- y -Q-A- se selecciona de (hidrocarburo C₂ a C₂₀), -O- (hidrocarburo C₂ a C₂₀), -NH(hidrocarburo C₂ a C₂₀), -NHCO(hidrocarburo C₂ a C₂₀) y

ES 2 291 974 T3

oxaalquil de cuatro a veinte carbonos. En esta serie de compuestos, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son (1) alquil inferior o bencil, o (2) R⁹, R¹⁰ y R¹¹ toman juntos la forma de un diazabiciclooctano compuesto de amino cuaternario:

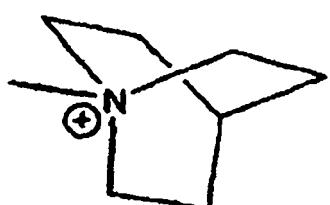
5



10

o (3) R⁹, R¹⁰ y R¹¹ toman juntos la forma de un quinuclidinio de amonio cuaternario:

15



20

25 Algunos de los compuestos de la invención son sales cuaternarias, i.e. especies catiónicas. Por consiguiente siempre estarán presentes como sales. Otros compuestos de fórmula I pueden contener residuos básicos y ácidos, permitiendo que estén presentes como sales. En las reivindicaciones, la referencia al ácido incluye sus sales. De esta manera, por ejemplo, una reivindicación para el ácido 4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-sulfónico tiene la intención de incluir igualmente el sodio 4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-sulfonato. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales cuyo contra ion deriva de los ácidos y bases no-tóxicos farmacéuticamente aceptables.

30 Cuando los compuestos contienen un compuesto de amonio cuaternario o un residuo básico, apropiadas sales alcalinas farmacéuticamente aceptable para los compuestos de la presente invención incluyen ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y, en el caso de compuestos de amonio cuaternario, agua (que convencionalmente provee el anión hidróxido). Ejemplos incluyen hidróxido, acetato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bicarbonato, bisulfato, carbonato, camforsulfonato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, glutamato, glicolato, bromuro, cloruro, isetonato, lactato, maleato, malato, mandelato, metanosulfonato, mucato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, ptoluenosulfonato, acetamidobenzoato, adipato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilenocitrato, ascorbato, aspartato, calcio edetato, camforato, camisilato, caprato, caproato, caprilato, cinnamato, ciclamato, dicloroacetato, edetato (EDTA), edisilato, embonato, estolato, esilato, fluoruro, formato, gentisato, gluceptato, glucuronato glicerofosfato, glicolato, glicollilarsanilato, hexilresorcinato, hippurato, hidroxinaftoato, yoduro, lactobionato, 40 malonato, mesilato, napadisilato, napsilato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, oxoglutarato, palmitato, pectinato, polímero pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, pidolato, propionato, rodanido, salicilato, sebacato, esteárate, tannato, teoclato, tosilato, y similares. Cuando los compuestos contienen un residuo ácido, apropiadas sales alcalinas farmacéuticamente aceptable para los compuestos de la presente invención incluyen sales de amonio, metálicas hechas de 45 aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Otras sales alcalinas incluyen aquellas hechas de: arecolina, arginina, bario, benetamina, benzatina, betaina, bismuto, clemizole, cobre, deanol, dietilamina, dietilaminoetanol, epolamina, etilendiamina, férrico, ferroso, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, mangánico, manganoso, metilglucamina, morfolina, morfineetanol, n-50 etilmorfolina, n-etilpiperidina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trolamina, y trometamina.

En ciertos subgéneros de los compuestos de fórmulas III, VI y VII, R^{1b} es R¹²; R^{2b} y R^{4b} se seleccionan de H, halógeno, -OH, y metoxi; R¹² es alquíleno (C₆ a C₂₀) -G en el cual uno o más residuos -CH₂- en dicho alquíleno puede ser reemplazado por un -O-, -NH-, -N(alquil)-, -C(=O)- o -CH=CH-; y G se selecciona de -SO₃H, un poliol, y un azúcar. En otra modalidad, R⁵ es R¹²; R¹, R² y R⁴ se seleccionan de H, halógeno, -OH, y metoxi; R¹² es alquíleno (C₆ a C₂₀) -G en el cual uno o más residuos -CH₂- en dicho alquíleno se puede reemplazar por un -O-, -NH-, -N(alquil)-, -C(=O)- o -CH=CH-; y G se selecciona de -SO₃H, un poliol, y un azúcar.

60 Definiciones

A lo largo de esta especificación los términos y sustituyentes guardan sus definiciones.

65 El alquil tiene la intención de incluir estructuras de hidrocarburos lineales, ramificados, o cíclicos y combinaciones de estos. Cuando se restringe de otra manera, el término se refiere a un alquil de 20 o pocos carbonos. El alquil inferior se refiere a los grupos alquil de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquil inferior incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, s-y t-butil y similares. Se prefiere el metil. Los grupos alquil y alquíleno preferidos son

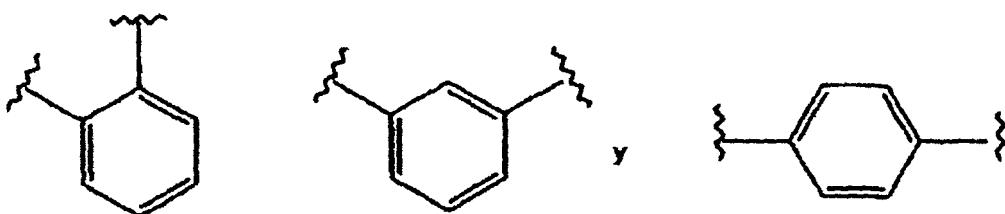
ES 2 291 974 T3

aquellos de C₂₀ o debajo de (por ejemplo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀). El cicloalquil es un subconjunto de alquil e incluye los grupos de hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7, y 8 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos cicloalquil incluyen c-propil, c-butil, c-pentil, norbornil, adamantil y similares.

5

El hidrocarburo C₁ a C₂₀ (por ejemplo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀) incluye alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril y combinaciones de estos. Ejemplos incluyen bencil, fenetil, ciclohexilmetyl, camforil y naftiletil. El término “fenileno” se refiere a los residuos orto, meta o para de las fórmulas:

10



15

Alcoxi o alcoxil se refiere a los grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de estos unidos a la estructura patrón a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. El alcoxi inferior se refiere a los grupos que contienen uno a cuatro carbonos. Se prefiere el metoxi.

20

Oxaalquil se refiere a los residuos alquil en el cual uno o más carbonos (y sus hidrógenos asociados) han sido reemplazados por oxígeno. Ejemplos incluyen metoxipropoxi, 3,6,9-trioxadecil y similares. El término oxaalquil se pretende como se entiende en el oficio [ver Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, published by the American Chemical Society, ¶196, pero sin la restricción de ¶127(a)], i.e. se refiere a los compuestos en los cuales el oxígeno se une vía un enlace sencillo a sus átomos adyacentes (que forman enlaces éter). De modo semejante, tialquil y azaalquil refiriéndose a los residuos alquil en el cual uno o más carbonos han sido reemplazados por azufre o nitrógeno, respectivamente. Ejemplos incluyen etilaminoethyl y metiltiopropil.

25

Poliol se refiere a un compuesto o residuo que tiene una pluralidad de grupos -OH. Los polioles pueden ser pensar como alquilos en los cuales una pluralidad de enlaces C-H han sido reemplazados por enlaces C-OH. Los compuestos poliol comunes incluyen por ejemplo glicerol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol y inositol. Los residuos poliol lineales generalmente serán de la fórmula empírica -C_yH_{2y+1}O_y, y los residuos poliol cíclicos generalmente serán de la fórmula -C_yH_{2y-1}O_y. Aquellos en los cuales y es 3, 4, 5 y 6 se prefieren. Los polioles cíclicos también incluyen azúcares reducidos, tales como glucitol.

30

Acil se refiere a los grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica, saturada, insaturada y aromática y combinaciones de estos, unidos a la estructura patrón a través de una funcionalidad carbonil. Uno o más carbonos en el residuo acil se pueden reemplazar por un nitrógeno, oxígeno o azufre tan largo como el punto de unión a los remanentes patrones en el carbonil. Ejemplos incluyen formil, acetil, propionil, isobutiril, *t*-butoxicarbonil, benzoil, benciloxicarbonil y similares. Acil inferior se refiere a los grupos que contienen uno a cuatro carbonos.

35

Aril y heteroaril refiriéndose a los anillos aromáticos o heteroaromáticos, respectivamente, como sustituyentes. El heteroaril contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Ambos refiriéndose a anillos monocíclicos de 5- o 6-miembros aromáticos o heteroaromáticos, anillos bicíclicos de 9- o 10-miembros aromáticos o heteroaromáticos y anillos tricíclicos de 13- o 14-miembros aromáticos o heteroaromáticos. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14-miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluorena y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5, 6, 7; 8, 9 y 10-miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopiranona, tiazol, furano, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y piazol.

40

Arilalquil significa un residuo alquil unido a un anillo aril. Ejemplos son bencil, fenetil y similares.

45

Alquil sustituido, aril, cicloalquil, heterociclicl etc. refiriéndose a alquil, aril, cicloalquil, o heterociclicl en donde hasta tres átomos de H en cada residuo se reemplazan con halógeno, haloalquil, hidroxi, alcoxi inferior, carboxi, carboalcoxi (también se refiere como un alcoxicarbonil), carboxamido (también se refiere como alquilaminocarbonil), ciano, carbonil, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenil, bencil, heteroaril, fenoxy, benciloxi, o heteroariloxi.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

50

El término “azúcar” se utiliza en su significado normal, según lo definido en Hawley’s Condensed Chemical Dictionary, 12th Edition, Richard J. Lewis, Sr.; Van Nostrand Reinhold Co. New York. Esto abarca cualquier carbohidrato que comprende de uno o dos grupos sacarosa. Los azúcares monosacáridos (con frecuencia llamados azúcares simples)

se componen de cadenas de 2-7 átomos de carbono. Uno de los carbonos transporta un oxígeno cetónico o aldehico, que puede ser combinado en la forma acetal o cetal. Los carbonos remanentes usualmente tienen átomos de hidrógeno y grupos hidroxilo (o grupos protector para el hidroxilo, tales como acetato). Entre los monosacáridos que podrían ser considerados dentro del término "azúcares" como se pretende en esta aplicación, son arabinosa, ribosa, xilosa, 5 ribulosa, xilulosa, deoxiribosa, galactosa, glucosa, mannosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, fucosa, quinovosa, ramnosa, manno-heptulosa y sedoheptulosa. Entre los disacáridos son sacarosa, lactosa, maltosa, y cellobiosa. A menos que específicamente se modifique, el término general "azúcar" se refiere a ambos D-azúcares y L-azúcares. El azúcar también se puede proteger. El azúcar se puede pegar a través del oxígeno (como en la patente US 5,756,470) o a través del carbón (como en PCT WO 2002066464), las divulgaciones de ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia.

10

Los azúcares unidos al C reducidos o compuestos C-glicosil también se abarcan por la invención. Los azúcares reducidos (por ejemplo glucitol), que podrían ser clasificados ya sea como polioles o como azúcares, también se conocen como alditoles. Los alditoles son polioles que tienen la fórmula general HOCH₂[CH(OH)]_nCH₂OH (convenionalmente derivables de una aldosa por la reducción del grupo carbonil).

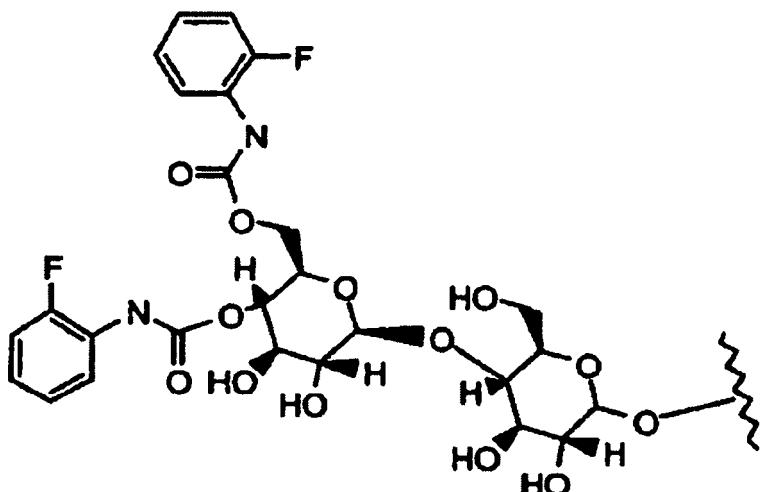
15

El término "glucurónido" también se utiliza en su normal significado refiriéndose a un glucósido de ácido glucurónico.

20

El término "azúcar carbamato" se refiere a los mono-, di- y oligosacáridos en los cuales uno o más hidroxilos han sido derivados como carbamatos, particularmente como fenil carbamatos y fenil carbamatos sustituidos. [Ver Detmers *et al.* Biochim Biophys. Acta 1486, 243-252 (2000), que se incorpora aquí por referencia]. Un azúcar carbamato preferido es:

25



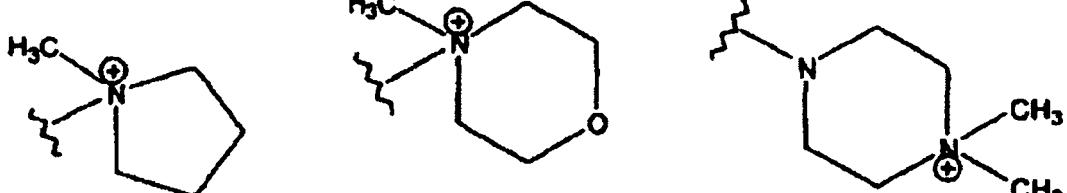
30

35

40

Ejemplos de compuestos de amonio cuaternario que caen dentro de la definición de los residuos trialquilamonioalquil monocíclicos y bicíclicos incluyen:

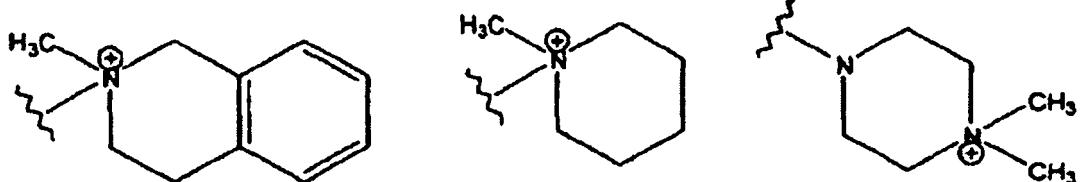
45

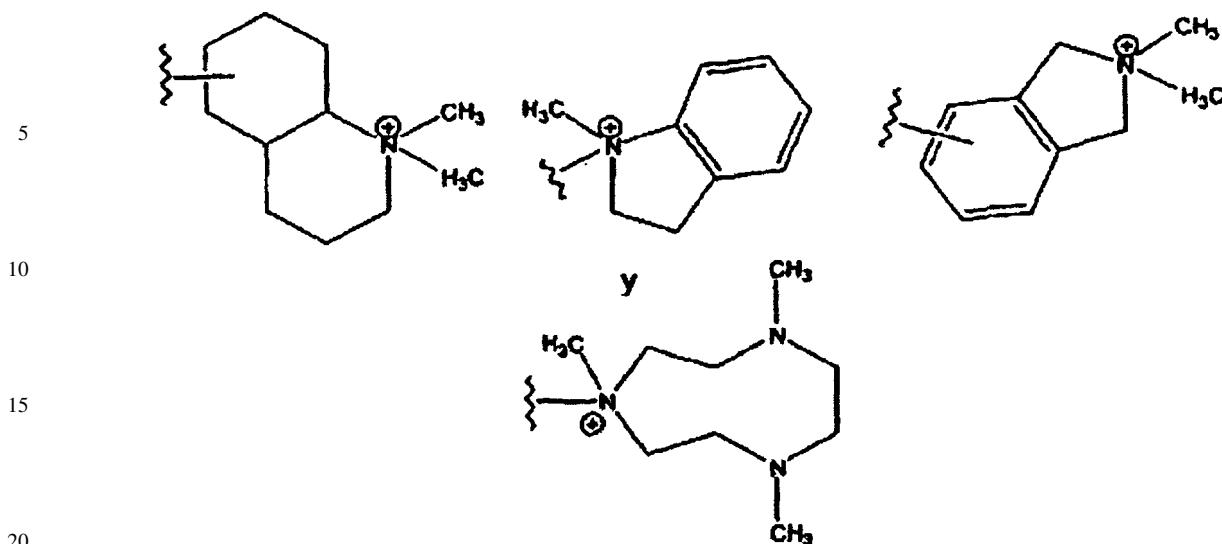


55

60

65

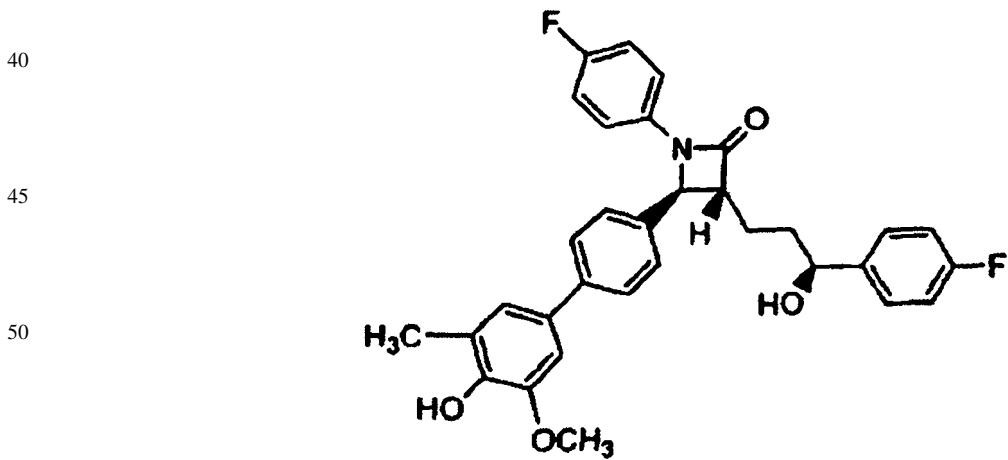




El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Normalmente la conversión del profármaco al fármaco ocurre por procesos enzimáticos en el hígado o sangre del mamífero. Muchos de los compuestos de la invención pueden ser modificados químicamente sin absorción en la circulación sistémica, y en aquellos casos, 25 activación *in vivo* puede suceder por acción química (como en la división ácido-catalizado en el estómago) o a través de la mediación de las enzimas y la microflora en el tracto gastrointestinal GI.

En la caracterización de las variables, se narra que R^9 puede formar un anillo de cinco- a siete-miembros con A o R^{10} , que R^{10} puede formar un doble enlace con A o pueden formar un anillo de cinco- a siete-miembros con R^9 , 30 y que R^{11} puede formar un segundo anillo de cinco- a siete-miembros. Se pretende que estos anillos puedan mostrar varios grados de insaturación (de completamente saturada a aromática), pueden incluir los heteroátomos y pueden ser sustituidos con alquil inferior o alcoxi.

En la caracterización de las variables, se narra que los grupos-R, tal como R^5 , representan uno, dos, tres, cuatro o 35 cinco residuos seleccionados independientemente de una lista de definiciones variables. La estructura debajo ilustra la idea de esta lengua. En este ejemplo, R^5 representa tres residuos: $-CH_3$, $-OH$ y $-OCH_3$.



Las variables se definen cuando se introduce y retiene esta definición completamente. De esta manera, por ejemplo, 60 R^3 siempre se selecciona de un H, -OH, flúor, -O-alquil inferior y -O-aciil, aunque, de acuerdo con la práctica de la patente estándar, en las reivindicaciones dependientes esto puede ser restringido a un subconjunto de estos valores. Los índices superiores se adicionan para distinguir entre los residuos que se unen de modo semejante y que tienen grupos 65 Markush superpuestos. Por ejemplo, el sustituyente unido al anillo fenil en la posición-1 (i.e. sobre el nitrógeno) de la azetidinona se rotula siempre R^1 , pero puede ser R^1 , R^{1a} , R^{1b} o R^{1c} dependiendo de los miembros del grupo Markush definiendo esto. Para simplicidad, las reivindicaciones dependientes, cuando dependiente multiplica, puede referirse a R^1 etc. Esta tiene la intención de modificar el valor apropiado de la variable correspondiente R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} etc. en cada reivindicación de la cual esta depende. De esta manera una reivindicación que recita "un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R^1 se selecciona de H, halógeno, -OH y metoxi" pretende además limitar, por ejemplo, el sustituyente R^{1a} correspondiente en la reivindicación 6, el sustituyente R^{1b} en la reivindicación 7 y el sustituyente R^{1c} en la reivindicación 8.

Será reconocido que los compuestos de esta invención pueden existir en forma radiomarcada, i.e., los compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen un masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor, y cloro incluyen ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos que contienen aquellos radioisótopos y/o otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Los radioisótopos tritados, i.e. ^3H , y carbono-14, i.e., ^{14}C , particularmente se prefieren para su facilidad en la preparación y detectabilidad. Los compuestos radiomarcados de las Fórmulas I-VIII de esta invención y los profármacos de estos se pueden preparar generalmente por métodos bien conocidos por aquellos de habilidad en el oficio. Convenientemente, tales compuestos radiomarcados se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos revelados en los Ejemplos y Esquemas sustituyendo un reactivo radiomarcado fácilmente disponible para un reactivo no-radiomarcado.

Los términos "tratamiento o prevención" significan mejora, prevención o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con desórdenes de lípidos. El término "prevención" como se utiliza aquí se refiere a la administración de un medicamento con anterioridad para anticipar o amortiguar un episodio agudo o, en el caso de una condición crónica disminuir la probabilidad o gravedad de la condición. La persona de ordinaria habilidad en el oficio médico (para qué uso presente la reivindicación se dirige) reconoce que el término "prevenir" no es un término absoluto. En el oficio médico se entiende como refiriéndose a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una condición, y este es el significado pretendido en las reivindicaciones del aplicante. Tal como se utiliza aquí, la referencia al "tratamiento" de un paciente tiene la intención de incluir la profilaxis. A lo largo de esta aplicación, se refieren a las diversas referencias. Las divulgaciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan por este medio por referencia como si estuviese escrita aquí.

El término "mamífero" se utiliza en su significado de diccionario. El término "mamífero" incluye, por ejemplo, ratones, hámsteres, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras, y caballos, monos, perros (por ejemplo, *Canis familiaris*), gatos, conejos, conejillos de India, y primates, incluyendo humanos.

Los compuestos pueden ser utilizados para tratar o prevenir la inflamación vascular, como se describe en la aplicación US publicada 20030119757; para prevenir, tratar, o mejorar los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer y regular la producción o nivel de péptido β amiloide e isoforma 4 ApoE, como se describe en la patente US 6,080,778 y la aplicación US publicada 20030013699; y para prevenir o disminuir la incidencia de xantomas, como se describe en la aplicación US publicada 20030119809. Las divulgaciones de todas se incorporan aquí por referencia.

Los compuestos descritos aquí contienen dos o más centros asimétricos y pueden de este modo dar origen a los enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. Cada centro quiral puede ser definido, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S)-. La presente invención tiene por objeto incluir todos los posibles isómeros, así como, su forma racémica y pura en forma óptica. Los isómeros (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- activos de forma óptica se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolviendo utilizando las técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Así mismo, también se pretende que toda forma tautomérica sea incluida.

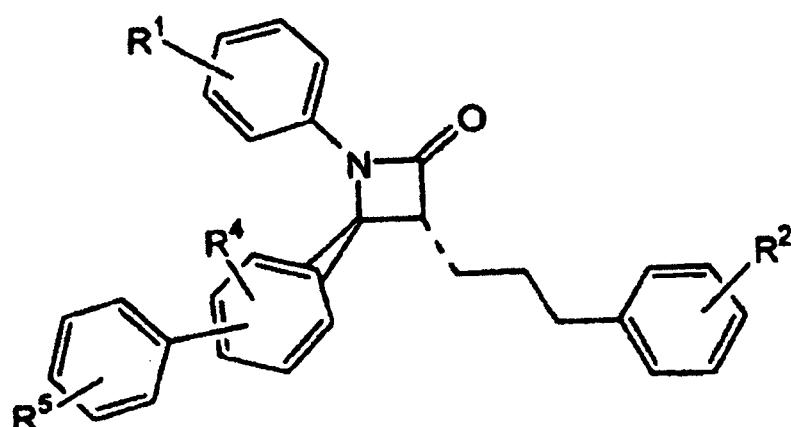
Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémice y escalémico o enantioméricamente puros utilizados aquí se toman de Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): las cuñas sólidas y quebradas se utilizan para indicar la configuración absoluta de un elemento quiral; líneas onduladas y líneas sencillas indican la negación de cualquier implicación estereoquímica que el enlace representado podría generar; líneas remarcadas sólidas y quebradas son los descriptores geométricos que indican la configuración relativa mostrada pero que no indica el carácter racémico; y bosquejos de cuñas y líneas puntuadas y punteadas indican compuestos puros enantiomericamente de configuración absoluta indeterminada. De esta manera, la fórmula XI tiene la intención de incluir ambos enantiómeros puros de ese par:

50

55

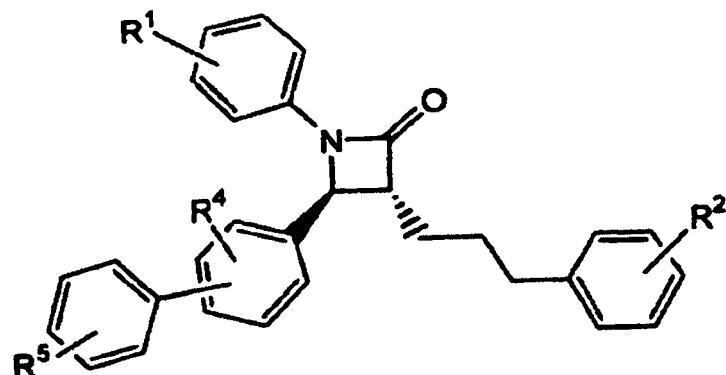
60

65

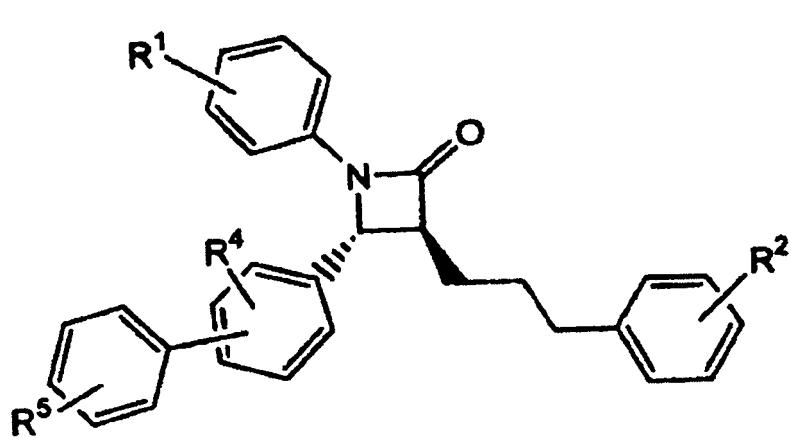


XI

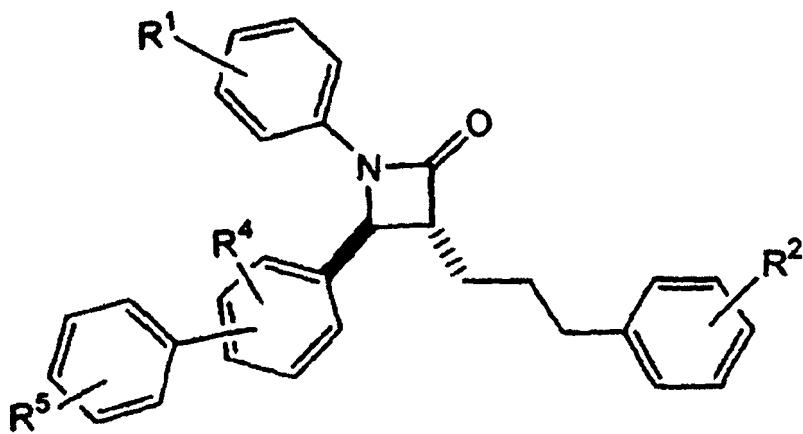
significa ya sea puro R, S:



o puro S, R:



mientras que



se refiere a una mezcla racémica de R, S y S, R, i.e. que tiene una configuración *trans* relativa sobre el anillo beta lactama.

60 El término "exceso enantiomérico" es bien conocido en el oficio y se define para una resolución de ab en a + b como

65

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. of } a - \text{conc. of } b}{\text{conc. of } a + \text{conc. of } b} \right) \times 100$$

ES 2 291 974 T3

El término “exceso enantiomérico” se relaciona con el término antiguo “pureza óptica” en el que ambas son mediciones del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de 0 a 100, cero que es racémico y 100 que es puro, enantiómero sencillo. Un compuesto que en el pasado podría haber sido llamado 98% puro en forma óptica ahora se describe más precisamente como 96% de ee; en otras palabras, un 90% de ee refleja la presencia de 95% de un enantiómero y 5% del otro del material en cuestión.

La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece aquí se selecciona solamente por conveniencia y no pretende designar una configuración particular; de este modo un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente aquí como E puede ser Z, E, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

La terminología relacionada con funcionalidades de “protección”, “desprotección” y “protegido” toma lugar completamente en esta aplicación. Tal terminología se entiende bien por personas de habilidad en el oficio y se utiliza en el contexto de los procesos que involucran el tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En tal contexto, un grupo de protección se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante una etapa del proceso en el cual este podría por otra parte reaccionar, pero en el cual la reacción es indeseable. El grupo de protección impide la reacción en esa etapa, pero puede ser posteriormente eliminado para exponer la funcionalidad original. La eliminación o “desprotección” ocurre después de la terminación de la reacción o reacciones en las cuales la funcionalidad podría interferir. De esta manera, cuando una secuencia de reactivos se especifica, como es en los procesos de la invención, la persona de ordinaria habilidad puede fácilmente visualizar aquellos grupos que podrían ser apropiados como “grupos protector”. Los grupos apropiados para este fin se discuten en libros de texto estándar en el campo de la química, tales como *Protective Groups in Organic Synthesis* by T.W.Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991], que se incorpora aquí por referencia. Se prestará particular atención a los capítulos titulados “Protection for the Hydroxil Group, Including 1,2- y 1,3-Diols” (pages 10-86).

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Ts y Ms representan metil, etil, fenil, trifluorometanosulfonil, toluenosulfonil y metanosulfonil respectivamente. Una lista comprensiva de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos (i.e. personas de ordinaria habilidad en el oficio) aparecen en el primer tema de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*. La lista, que típicamente se presenta en una tabla titulada “Standard List of Abbreviations” se incorpora aquí por referencia.

Mientras esto puede ser posible para los compuestos de fórmulas (0) y I - VIII para ser administrado como el químico puro, es preferible para presentarlos como una composición farmacéutica. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (0) o I - VIII o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente de estos y opcionalmente uno o otros más ingredientes terapéuticos. El excipiente(s) debe ser “aceptable” en el significado de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos al receptor de estos.

Las formulaciones incluyen aquellas apropiadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). La ruta más apropiada puede depender de la condición y desorden del receptor. Las formulaciones convenientemente pueden estar presentes en forma de dosificación por unidad y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el oficio de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de puesta en asociación con un compuesto de fórmula (0) y I - VIII o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos (“ingrediente activo”) con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes accesorio. En general, las formulaciones se preparan por la puesta uniforme e íntimamente en asociación con el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos divididos finamente o ambos y luego, si es necesario, formando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para la administración oral pueden estar presentes como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas que cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no-acuoso; o como una emulsión líquida aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta se puede hacer por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingrediente accesorio. Las tabletas comprimidas se pueden preparar por compresión en una máquina apropiada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluente inerte, lubricante, superficie activa o agente dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer por moldeado en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente pueden ser recubiertas o punteadas y se pueden formular de manera que proporcione la liberación sostenida, retardada o controlada del ingrediente activo en esta.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un “excipiente inerte farmacéuticamente aceptable”, y esta expresión tiene la intención de incluir uno o más excipientes inertes, que incluyen almidones, polioles, agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, y similares. Si se desea, las

ES 2 291 974 T3

dosisificaciones en tabletas de las composiciones reveladas pueden ser recubiertas por técnicas estándar acuosas o no acuosas, "excipiente farmacéuticamente aceptable" también abarca la manera de liberación controlada.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente también pueden incluir otros ingredientes terapéuticos, 5 agentes anti-endurecimiento, preservativos, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes, desecantes, plastificantes, colorantes, y similares. Cualquier ingrediente opcional debe, por supuesto, ser compatible con el compuesto de la invención para asegurar la estabilidad de la formulación.

Ejemplos de excipientes para utilizar como los excipientes farmacéuticamente aceptables y los excipientes inertes 10 farmacéuticamente aceptables y los ingredientes adicionales anteriormente mencionados incluyen, pero no se limitan a:

Aglutinantes: almidón de maíz, almidón de patata, otros almidones, gelatina, gomas sintéticas y naturales tales 15 como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, celulosa acetato, calcio carboximetil celulosa, sodio carboximetil celulosa), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500[®] y STARCH 1500 LM[®], comercializado por Colorcon, Ltd.), hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina (por ejemplo AVICEL[™], tales como, AVICEL-PH-101[™], -103[™] y -105[™], comercializado por FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA), o mezclas de estos;

20 *Rellenos:* talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, mannitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, o mezclas de estos;

25 *Desintegrantes:* agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmellosa de sodio, crosppovidona, polacrilin potasio, sodio almidón glicolato, almidón de patata o Yuca, otros almidones, almidón pre-gelatinizado, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, o mezclas de estos;

30 *Lubricantes:* estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilen glicol, otros glicoles, ácido esteárico, sodio lauril sulfato, talco, aceite vegetal hidrogenado (*por ejemplo*, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, etil oleato, etil laurato, agar, silice gel siloide (AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), un aerosol coagulado de silice sintética (Degussa Co., Plano, TXUSA), un dióxido de silicona pirogénico (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MAUSA), o mezclas de estos;

35 *Agentes anti-endurecimiento:* silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicona, dióxido de silicona coloidal, talco, o mezclas de estos;

40 *Agentes antimicrobianos:* cloruro de benzalconio, cloruro de benzenonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butil parabeno, cloruro de cetipiridino, cresol, clorobutanol, ácido dehidroacético, etilparabeno, metilparabeno, fenol, feni-letil alcohol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, sodio benzoato, sodio dehidroacetato, sodio propionato, ácido sóblico, timersol, timo, o mezclas de estos; y

45 *Agentes de recubrimiento:* sodio carboximetil celulosa, ftalato acetato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa ftalato, metilcelulosa, polietilen glicol, polivinil acetato ftalato, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera carnauba, cera microcristalina, o mezclas de estos.

50 El rango de dosis para humanos adultos es generalmente de 0.005 mg a 10 g/día vía oral. Las tabletas u otras formas de presentación suministradas en unidades discretas pueden convenientemente contener una cantidad del compuesto de la invención, que es efectiva a dicha dosificación o como un múltiplo del mismo, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, usualmente alrededor de 10 mg a 200 mg. La cantidad precisa del compuesto administrado a un paciente será la responsabilidad del médico asistente. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de un número de factores, incluyendo la edad y el sexo del paciente, el desorden preciso que se trata, y su severidad.

55 La terapia de combinación se puede lograr mediante la administración de dos o más agentes, cada uno de los cuales se formula y administra individualmente, o por la administración de dos o más agentes en una formulación sencilla. Otras combinaciones también se abarcan por terapia de combinación. Por ejemplo, dos agentes se pueden formular juntos y administrar en conjunción con una formulación separada que contiene un tercer agente. Mientras que los dos o más agentes en la terapia de combinación se pueden administrar simultáneamente, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) pueden preceder la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) por minutos, horas, días, o semanas. De esta manera, los dos o más agentes se pueden administrar en minutos cada uno del otro o dentro de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, o 24 horas cada uno del otro o en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días cada uno del otro o en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 semanas cada uno del otro. En algunos casos incluso con intervalos más largos son posibles. Mientras que en muchos casos es deseable que los dos o más agentes utilizados en una terapia de combinación estén presentes en el cuerpo del paciente, al mismo tiempo, este no necesita ser así. La terapia de combinación también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los

ES 2 291 974 T3

agentes utilizados en la combinación. Por ejemplo, si el agente X y el agente Y se utilizan en una combinación, uno podría administrarlos secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

5 El Ensayo *In Vivo* de Agentes Hipolipídicos utilizando el Modelo de Absorción de Colesterol en Ratas. Este modelo se basa en los modelos descritos por Burnett *et al* (2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002 Feb 11;12(3):315-8 y J. Lipid Res. 1999 Oct; 40(10):1747-57. Las ratas Sprague-Dawley hembras que pesan 150-250 g se separan en grupos de 3 y guardan ayuno durante la noche. Los animales (4-6/grupo) se dosificaron por vía oral con 300 µL de compuestos de prueba en aceite de oliva o un vehículo apropiado. Treinta minutos después, 3-5 microCuries ³H-colesterol por rata se entregaron por vía oral en 300 µL de aceite de oliva. Después de tres horas, 200 µL de suero se recolectan, se sometieron a vortex con fluido de centelleo, y se midieron por radioactividad en un contador de centelleo. El porcentaje de inhibición se define como $100^*(1-C_{\text{test}}/C_{\text{ctrl}})$, donde C_{test} y C_{ctrl} refiriéndose a los niveles ³H en suero para el compuesto de prueba y para el control solamente vehículo, respectivamente. Los valores del porcentaje de inhibición se reportan para una dosis fija. La ED₅₀ es la dosis en la cual el efecto medio-máximo en niveles ³H de suero se observa para un compuesto de prueba dado.

20 Ensayo *In Vivo* de los Agentes Hipolipídicos utilizando el Modelo de Absorción del Colesterol en Ratón. Ratones hembra CD-1 que pesan 20-30 g se separan en grupos de 3-8 y guardan ayuno durante la noche. Los animales (3-8/grupo) se dosificaron por vía oral con 200 µL del compuesto de prueba en aceite de oliva o un vehículo apropiado. Treinta minutos después, 3-5 microCuries ³H-colesterol por ratón se entregaron por vía oral en 200 µL de aceite de oliva. Después de tres horas, 100 µL de suero se recolectaron, se trataron con un vortex con fluido de centelleo, y se midieron para la radioactividad en un contador de centelleo. El porcentaje de inhibición y la ED₅₀ se definen como en el Modelo de Absorción del Colesterol en Ratas de arriba.

25 Ensayo *In Vivo* de los Agentes Hipolipídicos Utilizando el Hámster Hiperlipídico: Los hámster se separan en grupos de seis y dando una dieta de colesterol controlada (Purina Chow #5001 que contiene 0.5% de colesterol) por siete días. El consumo de la dieta se monitorea para determinar la exposición del colesterol dietético en la cara de los compuestos de prueba. Los animales se dosificaron con el compuesto de prueba una vez diariamente comenzando, con el inicio de la dieta. La dosificación es por alimentación forzada vía oral de 0.2 mL de aceite de maíz solo (grupo 30 control) o solución (o suspensión) del compuesto de prueba en aceite de maíz. A todos los animales moribundos o en una condición física pobre se les practicó la eutanasia. Después de siete días, los animales se anestesiaron por inyección intramuscular (IM) de quetamina y se sacrificaron por decapitación. La sangre se recolectó en tubos con un adaptador para extracción por vacío que contienen EDTA para el análisis de lípidos en plasma y el hígado removido por inscripción para el análisis de lípidos en tejido. El análisis de lípidos se conduce como en los procedimientos publicados [Schnitzer-Polokoff, R., *et al*, Comp. Biochem. Physiol., 99A, 4, 665-670 (1991)] y los datos se reportan como reducción del porcentaje de lípido contra el control.

40 Ensayo *In Vivo* de los Agentes Hipolipídicos utilizando el Modelo de Absorción del Colesterol Agudo en Hámster. Los hámsteres machos Syrian que pesan 120 g se separaron en grupos de 3-6 y guardaron ayuno durante la noche. Los animales (3-6/grupo) se dosificaron por vía oral con 200 µL del compuesto de prueba en aceite de oliva o el vehículo apropiado. Treinta minutos después, 3-5 microCuries ³H-colesterol por hámster se entregaron por vía oral en 200 µL de aceite de oliva. Después de tres horas, 100-200 µL de suero se recolectan, se trataron con un vortex con fluido de centelleo, y se midieron por radioactividad en un contador de centelleo. El porcentaje de inhibición y la ED₅₀ se definen como en el Modelo de Absorción de Colesterol en Ratas anterior.

45 La bioabsorción de los compuestos aquí descritos puede ser examinada utilizando el modelo monocapa de células Caco-2 de Hilgers *et al*. [Pharm. Res. 7, 902 (1990)].

50 Farmacocinética. Para estudiar la farmacocinética de los compuestos, se llevaron a cabo estudios de biodisponibilidad en ratas. Los compuestos se preparan en formulaciones apropiadas: 5% de etanol en aceite de oliva para la administración oral y 2% de DMSO: 20% de ciclodextrinas en H₂O para administración intravenosa. Los compuestos se administraron vía intravenosa por inyección en la vena de la cola y vía oral por alimentación forzada a grupos independientes de ratas CD (200-250 g). El suero se recolecta en diversos intervalos de tiempo y se analizan para la presencia de los compuestos utilizando un método de detección LC/MS/MS. Las muestras se diluyeron 15-veces en 30% de acetona en agua, luego se inyectaron (35 µL) en un flujo de 3.2 ml/min de 5% metanol en agua sobre un cartucho de extracción de muestras (Waters Oases un HLB Direct Connect), se lavaron durante 30 segundos, luego se cargaron en una columna de HPLC de fase reversa (Thermo Electron Betasil C 18 Pioneer 50 x 2.1 mm, tamaño de partícula 5 um). Las muestras se eluyeron de la columna de HPLC de fase reversa con un gradiente: (Fase Móvil A: acetato de amonio 5 mM en dH₂O, Fase Móvil B: 20% de metanol en acetona; 40% B incrementando a 95% B durante 4 minutos, y manteniendo por 3 minutos, luego regresando a las condiciones iniciales para re-equilibrar la columna por 1 min, todo a un velocidad de flujo 0.3 ml/min.). Se utiliza para la detección un espectrómetro de masas quadrupol triple Micromass Quattro Micro (Waters Corp.; Milford, MA) operado en el modo MRM. Las concentraciones se calcularon basándose en la curvas de calibración del estándar de los compuestos. Se utiliza el software MassLynx (Waters, Corp.; Milford, MA) para calcular la concentración absoluta del compuesto de prueba en cada muestra de suero. Una concentración contra el registro de tiempo se genera de los datos en Microsoft Excel, Summit Software PK Solutions 2.0 o GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) para generar curvas de farmacocinética. Un área bajo la curva (AUC_n, n = duración del experimento en minutos u horas) se calcula a partir de los datos concentración vs. tiempo mediante el software, utilizando el método trapezoide para ambos los anima-

les dosificados vía oral e intravenosa. La Biodisponibilidad Oral (F) durante la duración del experimento se calcula utilizando la ecuación:

5

$$F = (\text{AUC}_{\text{oral}} \cdot \text{Dosis i.v.}) / (\text{AUC}_{\text{i.v.}} \cdot \text{Dosis}_{\text{oral}})$$

10 Los compuestos representativos de la invención se probaron en el anterior modelo de Absorción de Colesterol en Ratas. Los compuestos de la invención mostraron inhibición como se muestra abajo en las Tablas 1 y 2

15

TABLA 1

15

Ejemplo #	R^{51}	R^{52}	R^{53}	R^{54}	R^{55}	% inhibición a 1 mg/kg
2			OH			54
3						15 ¹
4		OH				72
5				OMe		26
7	OH					30
8				SO ₂ Me		53
9		OMe	OMe	OMe		40
10		SO ₂ Me				54 ²
11	OMe	OMe				28
12		OMe				70
13		CHO				70
14		CN				32 ³
15			SO ₂ NMe ₂			8
16		CH ₂ OH				72
17			NMe ₂			43
18			CH ₂ OH			48
19		OH			Br	66
20		O-glucuronido				59
21		CO ₂ H				68
22			CO ₂ H			52
23		NO ₂				54 ⁴
26		NHAc				76 ⁵
28			NH ₂			56
56		P=O(OH) ₂				59

65

ES 2 291 974 T3

76		O-C6-glucopiranosa				56
77		O-C6-metilglucopiranosida				70
78		O-C6-glucitol				51
81		OMe	OMe			17
82		SMe				28
83		NMe2				38
84			CH=CH2			51
85		OMe			CHO	15
86		NH2				35
87		O-CH2-CH2-O				59
88			CH2CO2H			30
89			CO2Me			45
90		Me	Me			27
91		β-naftil				56
92		CF3				17
93		Me				28
94		Me	F			30
95		O-glucopiranosa				57
96	OMe	OMe	OMe			69
97	OMe		OMe			40
98	Me					7
99			CHO			38
100		OEt				54
101				OEt		41
102		OMe		OH		56
103		O-nPr				21
104		OH			CHO	52
105		O-iPr				15
106		CO2H	OH			66
107		OMe		OMe		49
108	OH		OH			69
109		O-nBu				52
110		OH	CO2H			72
111		OMe		F		72
112		OH		F		75
113		C 1-glucitol				67
114		OH		OH		72
115		B(OH)2				70
116			C1-gluco piranosa			81
117		Cl-CH2- glucopiranosa				26
118		SO3H				61
119		SH				56
120		NMe3+				23

1% inhibición a 10 mg/kg

2 % inhibición a 3 mg/kg

3 % inhibición a 5 mg/kg

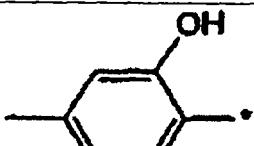
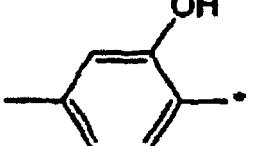
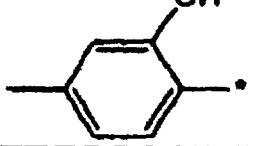
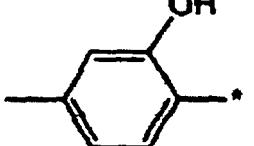
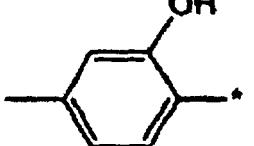
TABLA 2

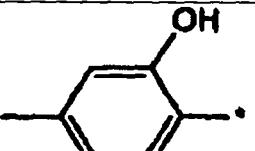
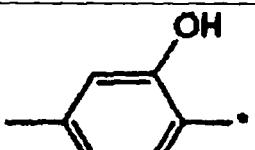
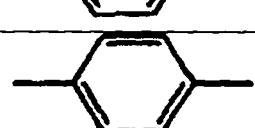
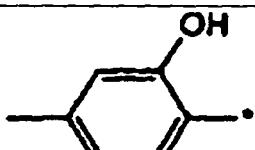
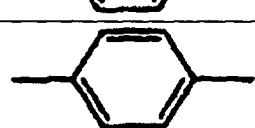
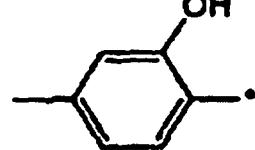
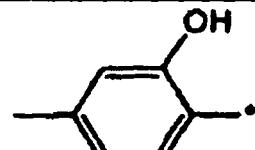
Chemical structure of compound 4:

Table showing inhibitory activity of various compounds (Ejemplo #) against a target enzyme. The table includes columns for Ejemplo #, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R¹, chemical structure of the inhibitor, and % inhibición a 1 mg/kg.

Ejemplo #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ¹	Chemical Structure	% inhibición a 1 mg/kg
42		OH		H		87
44		OH		F		24
46			OH	F		30
49		OH		H		30
50		OH		H		27
51			OH	H		39

ES 2 291 974 T3

5	53	SO_3H		H		78
10	57	OH		H		73
15	59	$\text{B}(\text{OH})_2$		H		70
20	61	$\text{P=O}(\text{OH})_2$		H		58 ³
25	64	Cl-glucitol		H		67
30	65	Cl-glucitol		H		60 ⁵
35	66		Cl-glucitol	H		71 ⁶
40	71		C6-S-glucopiranosa	H		65
45	72		C6-R-glucopiranosa	H		27 ⁶
50	73		C6-S-glucopiranosa	H		59
55	74		C6-R-glucopiranosa	H		67

5	75	C6-S-glucitol		H		68
10	121	OH		F		72
15	122	P=O(OH) ₂		H		67
20	123	SO ₂ Me		H		72
25	124	OH		Ph		48
30	125		OH	H		64
35	127		P=O(OH) ₂	H		58
40	128		SO ₃ ⁻ Na ⁺			60
45	<p>⁴ el asterisco indica el punto de unión al anillo azetidina. ⁵ % inhibición a 0.1 mg/kg ⁶ % inhibición a 0.3 mg/kg ⁷ el asterisco indica el punto de unión al anillo azetidina</p>					

Los compuestos 49, 50 y 51 en la Tabla anterior no formaron parte de la invención.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción general como, por ejemplo, se describe abajo, o por las modificaciones de estos, utilizando materias primas, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales disponibles fácilmente. En estas reacciones, también es posible hacer uso de las variantes que se dieron a conocer, pero no se mencionan aquí.

Las materias primas, en el caso de azetidinonas sustituidas convenientemente, se pueden obtener mediante los métodos descritos en WO 02/50027, WO 97/16424, WO 95/26334, WO 95/08532 y WO 93/02048, las divulgaciones que se incorporan aquí por referencia.

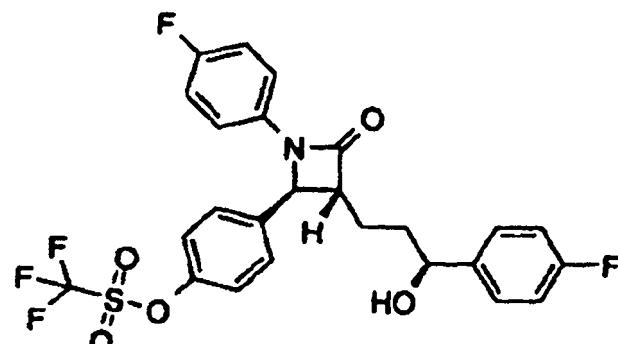
Los procesos para la obtención de los compuestos de la invención se presentan abajo. Aunque las síntesis detalladas no se presentan para cada ejemplo en las Tablas 1 y 2, los procedimientos abajo ilustran los métodos. Los otros compuestos se hicieron de manera análoga para aquellos cuya síntesis se ilustra.

Ejemplo 1

Preparación del intermedio 4-[(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il]fenil trifluorometanosulfonato

5

10



15

20

El (3R,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4-idroxifenil) azetidin-2-oná (150.4 mg, 0.367 mmol) y la 4-dimetilaminopiridina (9.4 mg, 0.077 mmol) se disolvieron en cloruro de metíleno (10.0 mL). Se les adicionó trietilamina (100 mL, 72.6 mg, 0.717 mmol) vía una jeringa seguido por la adición de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (143.6 mg, 0.402 mmol) como un sólido. La reacción se agitó por 3.5 h a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (75 mL). La capa orgánica se lavó con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (12 g de silice gel, 10% a 90% acetato de etilo-hexano) para proveer el 4-[(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il]fenil trifluorometanosulfonato (190.8 mg, 96% de producción) como una película clara (eventualmente se convierte a un sólido blanco); mp 121.6°C; R_f 0.38 (2:3 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.7 Hz; 2H), 6.95 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 524.5

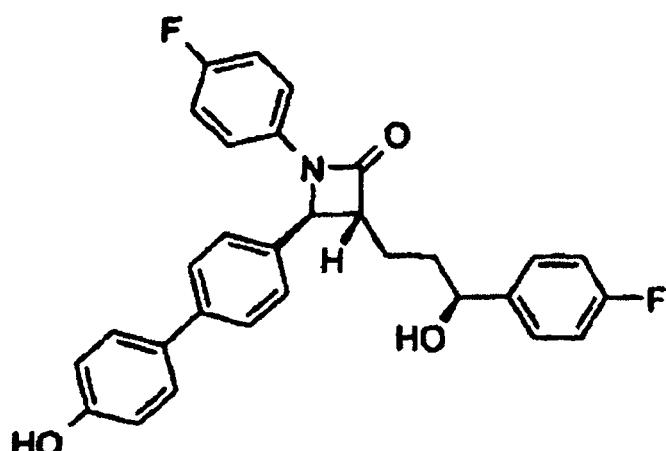
35

Ejemplo 2

Preparación del (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-oná

40

45



50

55

60

4-[(2S,3R)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il]fenil trifluorometanosulfonato (162.5 mg, 0.30 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (17.3 mg, 0.015 mmol) se disolvieron en tolueno (2.5 mL). Se adicionaron carbonato de potasio 2.0 M acuoso (0.3 mL) y una solución de ácido 4-hidroxifenilborónico (57.9 mg, 0.42 mmol) en etanol (1.0 mL). La reacción se agitó vigorosamente por 5 h, a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se diluyó con agua (2.5 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (12 g de silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-oná (112 mg, 77% de producción) como una película

ES 2 291 974 T3

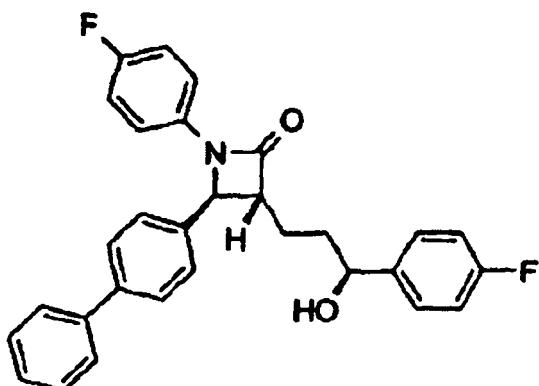
clara; mp 110°C; R_f 0.5 (1:1 acetato de etilo hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.5 (d, J= 9.0 Hz, 2H) 7.4 (d, J = 9.0 Hz, 2H) 7.3 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 486.5

5 De la misma manera se obtuvo:

Ejemplo 3

10 (3R,4S)-4-Bifenil-4-il-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)

15



20

25

30

(3R,4S)-4-Bifenil-4-il-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona (11.8 mg, 54% de producción) como una película clara; la purificación por cromatografía (4 g silice gel, 10% to 100% acetato de etilo-hexano) y luego por HPLC de fase reversa (columna de 21 mm, 50% a 100% acetonitrilo-0. % ácido trifluoroacético en agua); R_f 0.47 (3:2 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 5H) ppm; MS [M-OH] 452.5

Ejemplo 4

40

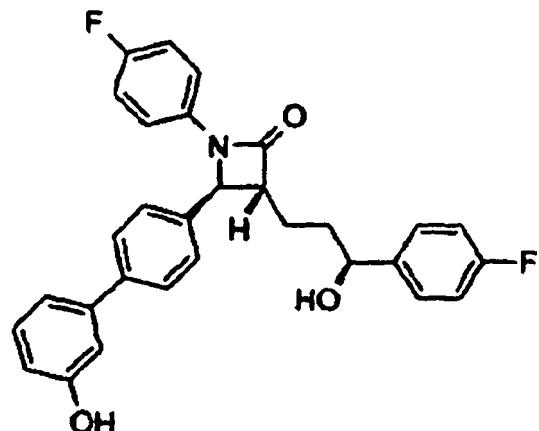
(3R,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

45

50

55

60



65

(3R,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona (110 mg, 76% de producción utilizando un tiempo de reacción de 4 h) como un sólido de color blanco-crema; la purificación por cromatografía (12 g de silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 107°C; R_f 0.50 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.3 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.2 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 4.7(m, 1H), 4.6(s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 486.5

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 5

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-metoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona*

5

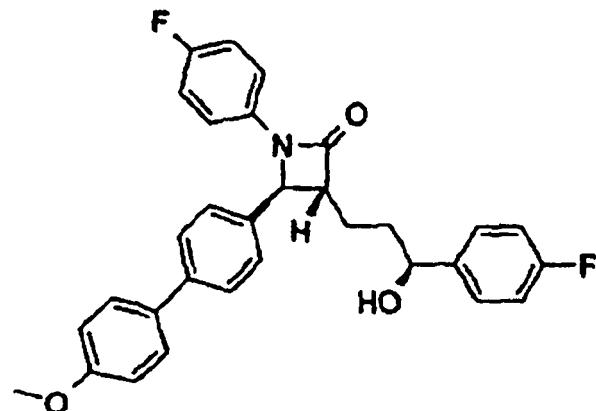
10

15

20

25

30



40

45

50

55

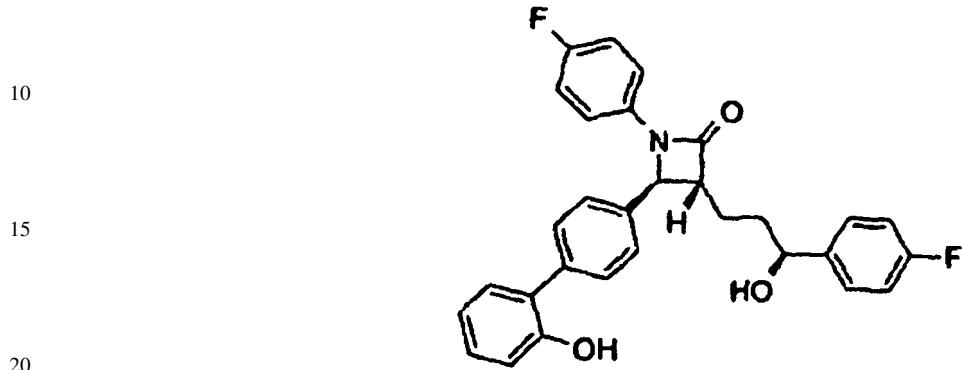
(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(6-hidroxibifenil-3-il)azetidin-2-ona* (86 mg, 67% de producción utilizando un tiempo de reacción de 16 h) como un sólido de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 103°C; R_f 0.75 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (m, 4H), 7.3 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 482.5

65

Ejemplo 7

(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(2'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

5



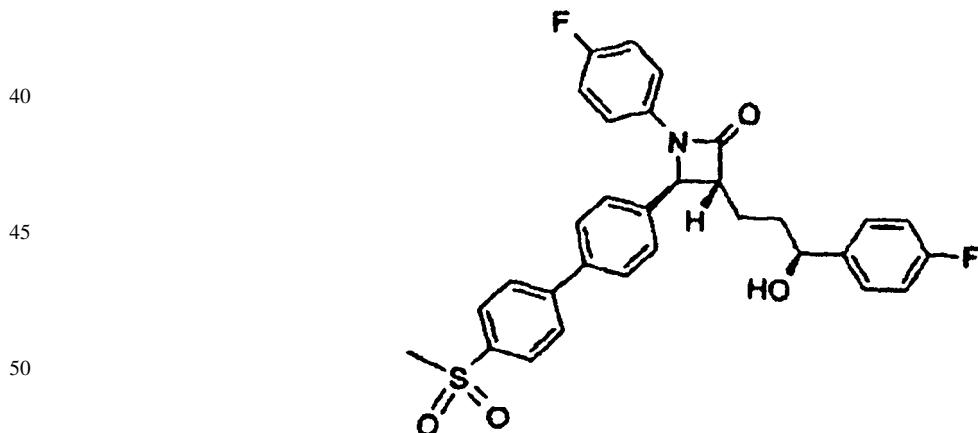
25 (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(2'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona (74 mg, 51% de producción utilizando un tiempo de reacción de 2 h) como un sólido de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 101°C; R_f 0.50 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 6.3 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 486.5

30

Ejemplo 8

(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona

35



55

60 (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona (80 mg, 79% de producción utilizando un tiempo de reacción de 4 h) como un sólido de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 111°C; R_f 0.40 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.8 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.1 (s, 4H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 530.6

65

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 9

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

5

10

15

20

25

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona (93 mg, 90% de producción utilizando un tiempo de reacción de 2 h) como un sólido de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 103°C; Rf 0.4 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.5 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.0 (m, 4H), 6.8 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.9 (s, 9H), 3.1 (s, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 542.6

35 Ejemplo 10

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona

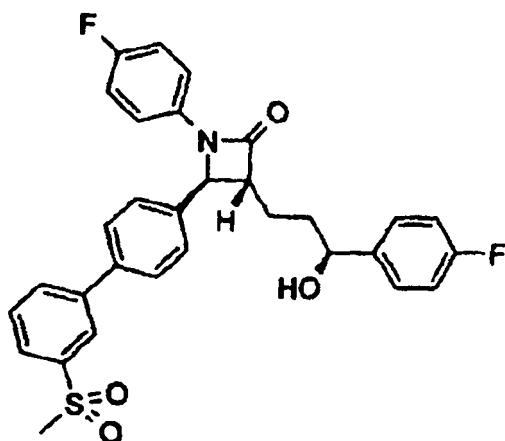
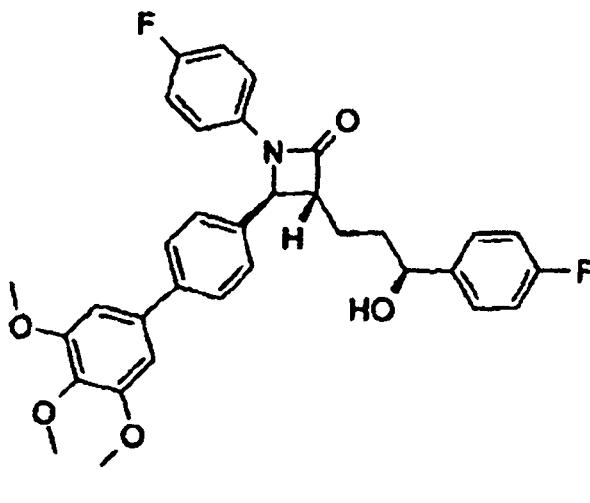
40

45

50

55

60

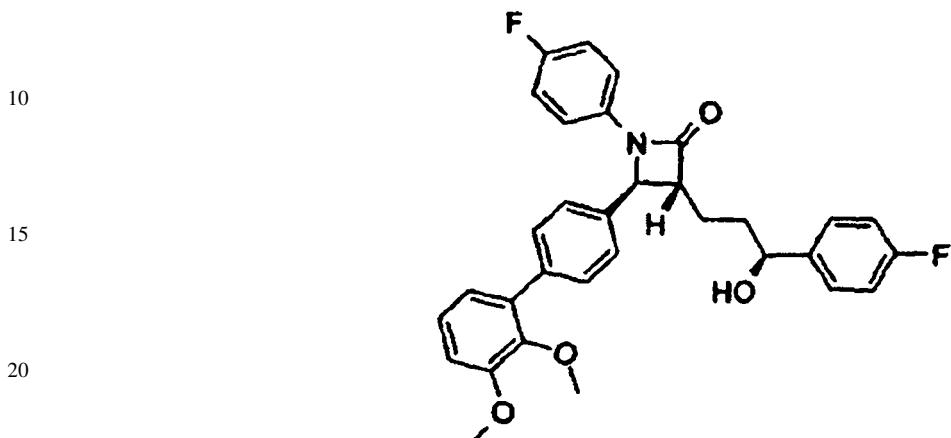


(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona (92 mg, 90% de producción utilizando un tiempo de reacción de 2 h) como un sólido de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 104°C; Rf 0.45 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.2-6.8 (m, 15H). 4.7 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 530.6

Ejemplo 11

(*3R,4S*)-4-(2',3'-dimetoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

5



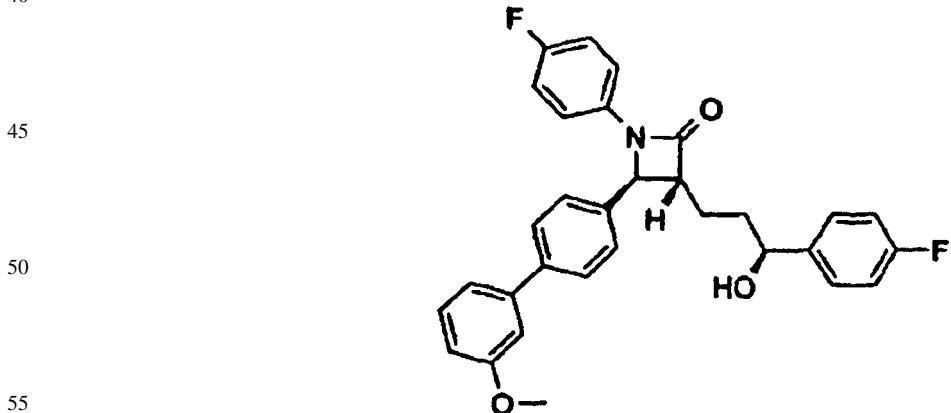
25

(*3R,4S*)-4-(2',3'-dimetoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona (132.0 mg, 90% de producción utilizando un tiempo de reacción de 2 h) como un sólido de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano); mp 101°C; R_f 0.70 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.0 (m, 6H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 512.6

35 Ejemplo 12

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-metoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

40



45

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-metoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona (36.1 mg, 77% de producción) como una espuma clara; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano); R_f 0.52 (40% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (m, 7H), 7.15 (dt, J = 13.5, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 6.92 (m, 3H), 4.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.95 (m, 4H); MS [M-OH] 482.5

50

55

60

Ejemplo 13

4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-carbaldehido

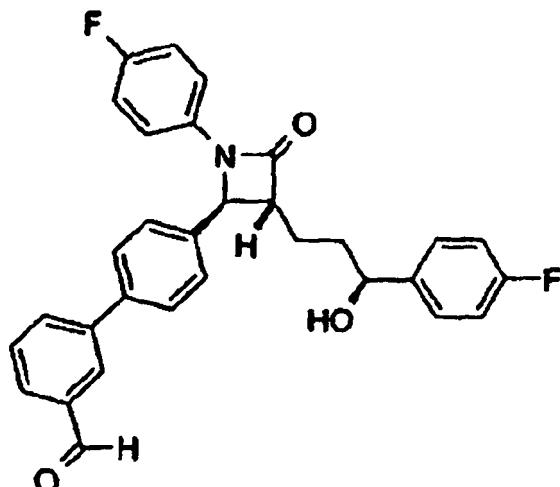
5

10

15

20

25



4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-carbaldehido (32.7 mg, 67% de producción) como una espuma clara; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano); R_f 0.72 (50% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.97 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 480.5

35

Ejemplo 14

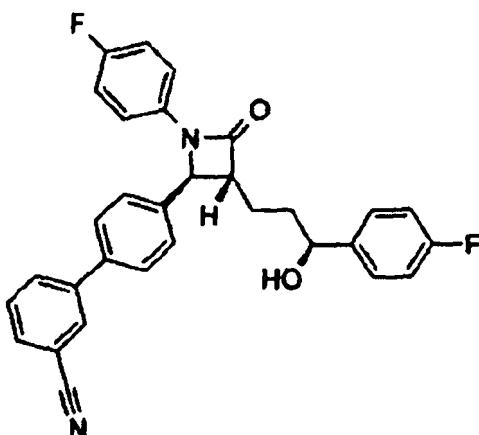
4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-carbonitrilo

40

45

50

55



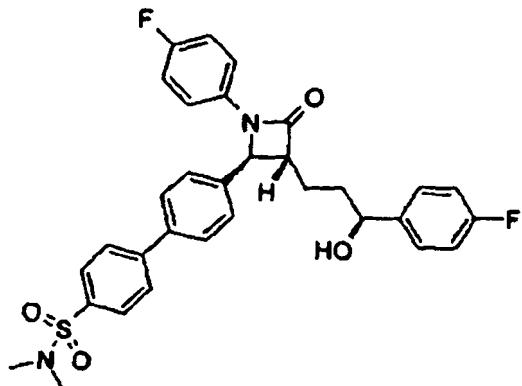
60

4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-carbonitrilo (32.5 mg, 57% de producción) como una espuma clara; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano); R_f 0.69 (50% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.01 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 477.5

Ejemplo 15

5 *4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida*

10



15

20

25

30 *4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida* (39.6 mg, 73% de producción) como una espuma de color amarillo débil; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano); R_f 0.50 (50% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.4, 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.01 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 559.7

Ejemplo 16

35

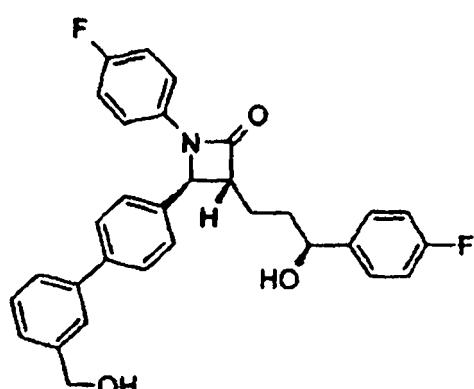
(3R,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-(hidroximetil)bifenil-4-il)azetidin-2-ona

40

45

50

55



60

(3R,4S)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-(hidroximetil)bifenil-4-il)azetidin-2-ona (37.3 mg, 80% de producción) como una espuma clara; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilohexano); R_f 0.43 (50% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.99 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 482.5

65

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 17

(*3R,4S*)-4-[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

5

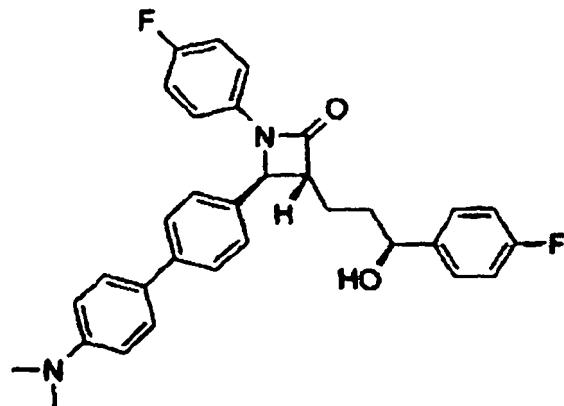
10

15

20

25

30



40

45

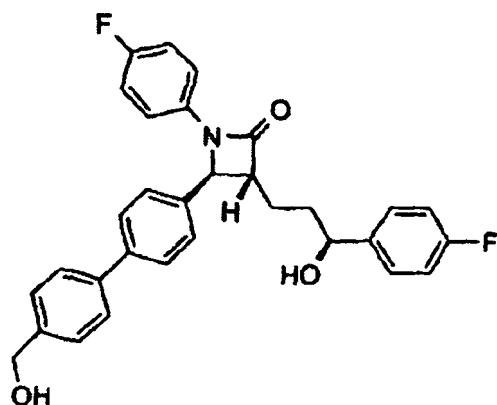
50

55

(*3R,4S*)-4-[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona (35.4 mg, 79% de producción) como una espuma de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano); R_f 0.78 (50% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, 4H), 7.31 (m, 8H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.10 (s, 6H) 1.97 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 513.6

Ejemplo 18

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4-(hidroximetil)fenil]azetidin-2-ona



65

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4-(hidroximetil)fenil]azetidin-2-ona (37.2 mg, 75% de producción con un 7% de impureza) como una película clara; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano); R_f 0.43 (50% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.73 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.97 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 482.5

65

Ejemplo 19

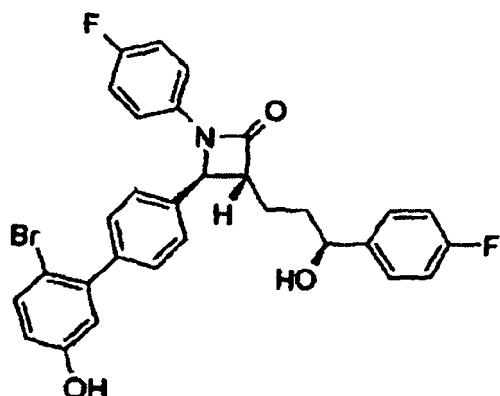
Preparación del (*3R,4S*)-4-(2'-bromo-5'-hidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

5

10

15

20



(*3R,4S*)-1-(4-Fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona (19.2 mg, 0.04 mmol) se disolvió en cloroformo (0.4 mL) y tetrabutilamonio tribromuro (18.8 mg, 0.04 mmol) se adicionó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se adicionó tiosulfato de sodio acuoso saturado (2 mL) para apagar la reacción. La mezcla se vertió en un embudo de separación, se extrajo con diclorometano (4 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. (*3R,4S*)-4-(2'-bromo-5'-hidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona se purificó por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 95% etil acetato-hexano) y luego por HPLC de fase reversa (columna de 21 mm, 50% a 100% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el (*3R,4S*)-4-(2'-bromo-5'-hidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil] azetidin-2-ona (8.0 mg, 34% de producción) como una espuma clara; *R*_f 0.51 (50% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 3.3, 1H), 6.73 (dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H) 1.99 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 547.4

Ejemplo 20

40 Preparación del ácido 4'-(*(2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il β-L-glucopiranosidurónico

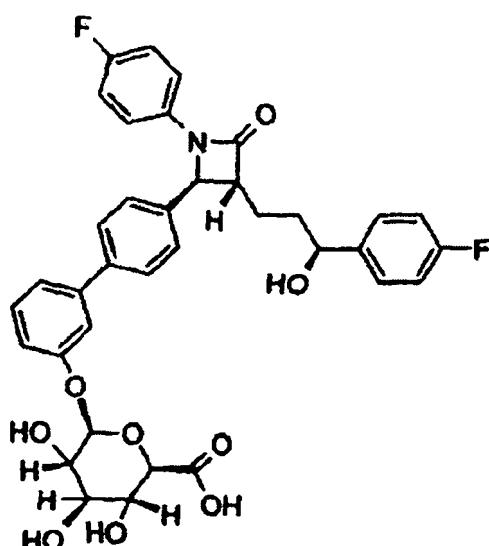
45

50

55

60

65



ES 2 291 974 T3

Etapa 1

Preparación del (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-4-(4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-fenil]azetidin-3-il]propil acetato

El 4-[(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il]fenil trifluorometasulfonato (0.16 g, 0.35 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). A este se le adicionó anhídrido acético (0.04 mL, 0.45 mmol), trietilamina (0.08 mL, 0.60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (18.3 mg, 0.15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h después de este tiempo, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (3 x 10 mL) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (12 g de silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano) para proveer el (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-4-(4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)-fenil]azetidin-3-il]propil acetato (0.20 g, 0.35 mmol, 100%) como una película clara.

15

Etapa 2

Preparación del (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-2-(3'-hidroxibifenil-4-il)-4-oxoazetidin-3-il]propil acetato

El producto de la etapa 1 (0.20 g, 0.35 mmol) y el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (20.3 mg, 0.018 mmol) se disolvieron en tolueno (10 mL). Se adicionaron 2.0 M de carbonato de potasio acuoso (0.35 mL) y una solución del ácido 4-hidroxifenilborónico (67.8 mg, 0.49 mmol) en etanol (2.5 mL). La reacción se agitó vigorosamente por 4 h a temperatura de refluo bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se diluyó con agua (2.5 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (12 g de silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano) para proveer el (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-2-(3'-hidroxibifenil-4-il)-4-oxoazetidin-3-il]propil acetato (157 mg, 85% de producción) como una película clara.

30

Etapa 3

Preparación del (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-((3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-4-{3'-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-hidroperoxi-β-L-gluco-hexodialdo-1,5-piranosil)oxi)bifenil-4-il}azetidin-3-il)propil acetato

El producto de la etapa 2 (69.4 mg, 0.132 mmol) y metil 2,3,4-tri-O-acetyl-1-O-(2,2,2-trifluoroetanimidoil)-Dglucopiranuronato (49.0 mg, 0.110 mmol) formó los azeotropos con tolueno (3 x 15 mL) y se secó *in vacuo* por 18 h. El jarabe seco se suspendió en diclorometano (1.1 mL) y la reacción se enfrió a -25°C. El recién destilado (sobre hidruro de calcio) trifluoruro de boro dietil eterato se adicionó y la reacción se mantuvo a -25°C por 2 h y se calentó a 10°C durante aproximadamente 3.5 h. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (12 g de silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano) para proveer el (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-((3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-4-{3'-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-hidroperoxi-β-L-gluco-hexodialdo-1,5-piranosil)oxi)bifenil-4-il}azetidin-3-il)propil acetato (57.2 mg, 87% basado en la materia prima recuperada) como una espuma de color blanco.

50

Etapa 4

Ácido Preparación del 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il β-L-glucopiranosidurónico

El producto de la etapa 3 (57.2 mg, 0.068 mmol) se disolvió en 1:1 metanol:etrielamina (2.8 mL). A esta solución se le adicionó agua (4.25 mL). El progreso de la reacción se monitoreó por TLC (5% ácido acético y 15% metanol en diclorometano) y se completó después de 19 horas. El metanol y la trietilamina se evaporaron *in vacuo*, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1.4 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (10g de silice gel, 5% de ácido acético y 15% metanol en diclorometano) para proveer el ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il β-L-glucopiranosidurónico (32.6 mg, 73%) como una espuma de color blanco crema; R_f 0.37 (5% de ácido acético y 15% de metanol en diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (m, 7H), 7.06 (m, 5H), 5.03 (m, 1H), 4.63 (t, J = 5.1, 5.1 Hz, 2H), 3.94 (m, 3H), 3.13 (m, 1H) 1.91 (m, 4H) ppm; MS [M-H] 660.6

65

Ejemplo 21

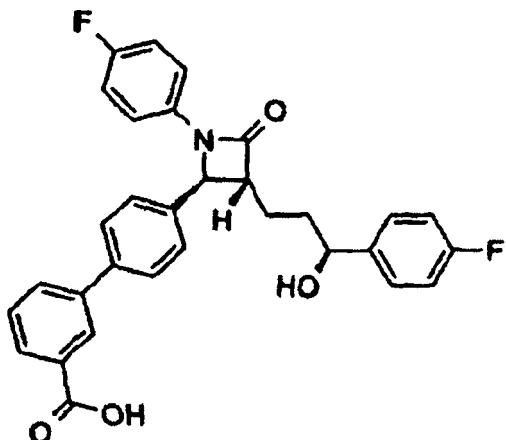
Preparación del ácido 4'-(*(2S,3R)*-1-(4-fluorofenil)3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-carboxílico

5

10

15

20



4-{(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}fenil trifluorometano-
25 sulfonato (51.1 mg, 0.094 mmol) y ácido 3-carboxifenilborónico (21.9 mg, 0.132 mmol) se disolvieron en tolue-
no:etanol 1:1 (2 mL). Carbonato de potasio 2.0 M acuoso (0.14 mL) se adicionó y la solución se desgasifica. Se
adicionó el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (5.1 mg, 0.005 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente por 2 h
30 a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción fría se diluyó en diclorometano (15 mL), se
adicionó agua (3 mL) y el pH se ajustó a 3 con 5% de bisulfato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se
35 extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtra-
ron, concentraron y purificaron por cromatografía (12 g de silice gel, 5% de metanol en diclorometano) para proveer
el ácido 4'-(*(2S,3R)*-1-(4-fluorofenil)3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-carboxíli-
co (41.9 mg, 86% de producción) como una espuma incolora; *R*_f 0.15 (5% metanol en diclorometano); ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃) δ 8.31 (m, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.79-7.39 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 4H), 6.90-7.02 (m, 4H),
4.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 2.1 Hz), 3.12 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H) ppm; MS [M-H] 512.5

De la misma manera se obtuvo:

40 Ejemplo 22

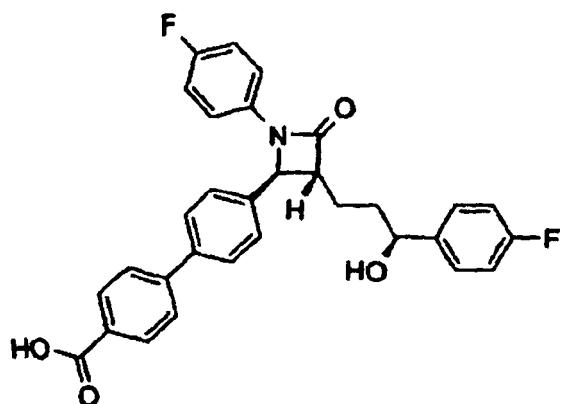
Ácido 4'-(*(2S,3R)*-1-(4-fluorofenil)3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-4-carboxílico

45

50

55

60

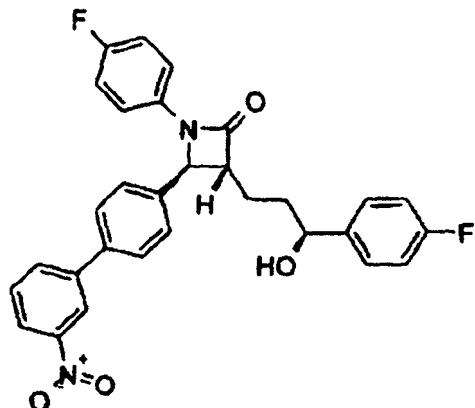


El ácido 4'-(*(2S,3R)*-1-(4-fluorofenil)3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-4-car-
65 boxílico (21.0 mg, 67% de producción) como una espuma de color blanco; la purificación por cromatografía (12
g silice gel, 5% de metanol en diclorometano); *R*_f 0.14 (5% metanol en diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
δ 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.04-6.92 (m, 4H),
4.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.92-2.09 (m, 4H) ppm; MS [M-H] 512.5

Ejemplo 23

*Preparación del (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-nitrobifenil-4-il)azetidin-2-ona*

5

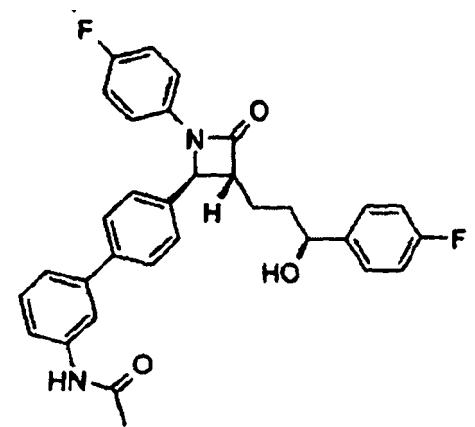


El ácido 4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}fenil trifluorometanosulfonato (50.0 mg, 0.092 mmol) y el 3-nitrofenilborónico (21.6 mg, 0.129 mmol) se disolvieron en tolueno:etanol 1:1 (2 mL). Se adicionó carbonato de potasio 2.0 M acuoso (0.092 mL) y la solución se desgasificó. El tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (5.7 mg, 0.005 mmol) se adicionó y la reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura de refluxo bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción fría se diluyó en diclorometano (15 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa además se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (12 g de silice gel, 5% a 50% de acetato de etilo-hexano) para proveer el (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-nitrophenyl-4-il)azetidin-2-ona (45.0 mg, 95% de producción) como una película clara; *R*_f 0.33 (50% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (m, 1H), 8.21 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 7.9, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.04-6.92 (m, 4H), 4.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 497.5 De la misma manera se obtuvo:

Ejemplo 26

*N-(4'-(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-ilacetamida*

45



50

55

60

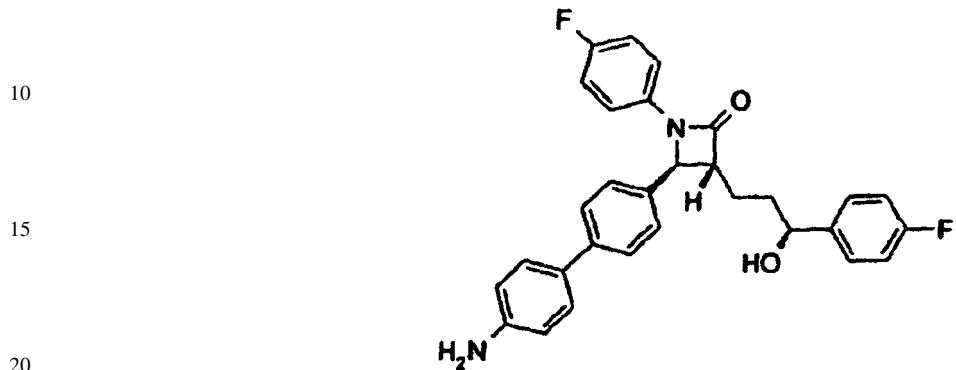
*N-(4'-(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-ilacetamida* (18.8 mg, 44% de producción) como una espuma de color blanco; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 50% acetato de etilo-hexano); *R*_f 0.07 (50% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (b, 1H), 7.72-7.19 (m, 12H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 509.6

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 28

(3R,4S)-4-(4'-aminobifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

5



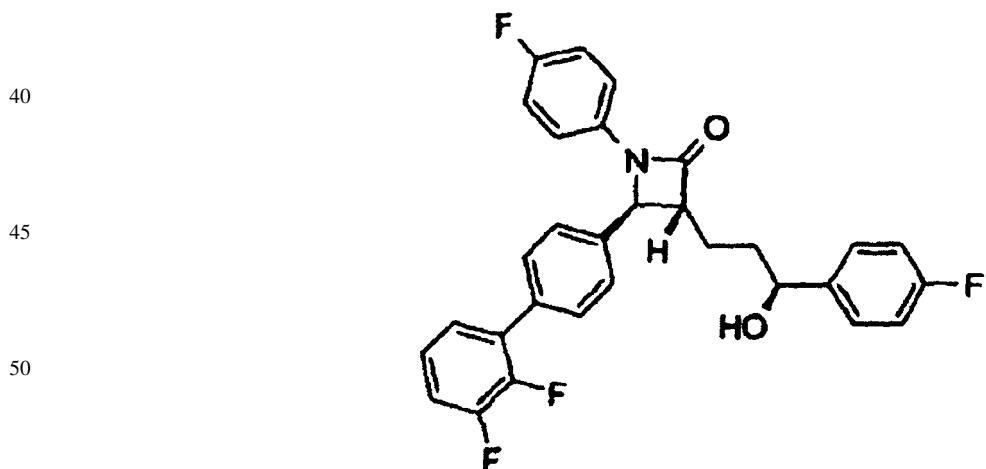
25 *(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-aminobifenil-4-il)azetidin-2-ona* (42.0 mg, 95% de producción) como una película marrón; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 50% acetato de etilo-hexano); *Rf* 0.32 (50% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39-7.23 (m, 8H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 485.5

30

Ejemplo 29

(3R,4S)-1-(2',3'-difluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3',4'-difluorobifenil-4-il)azetidin-2-ona

35



60 *(3R,4S)-1-(2',3'-difluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3',4'-difluorobifenil-4-il)azetidin-2-ona* (36.9 mg, 86% de producción) como una película clara; la purificación por cromatografía (12 g silice gel, 5% a 50% acetato de etilohexano); *Rf* 0.51 (50% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.01 (t, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.95 (t, *J*= 9.0 Hz, 2H), 4.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 3.14 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 488.5

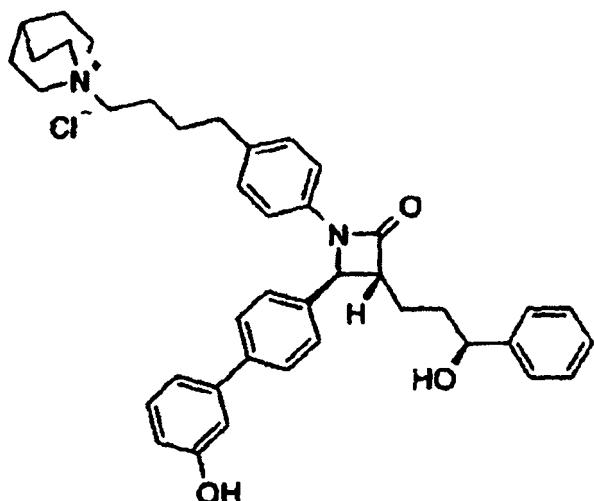
65

Ejemplo 31

1-[(4-{(2S,3R)-2-(3'-hidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)butil]-1-azoniabici-
clo[2.2.2]octano cloruro.

5

10



15

20

25

30

35

40

45

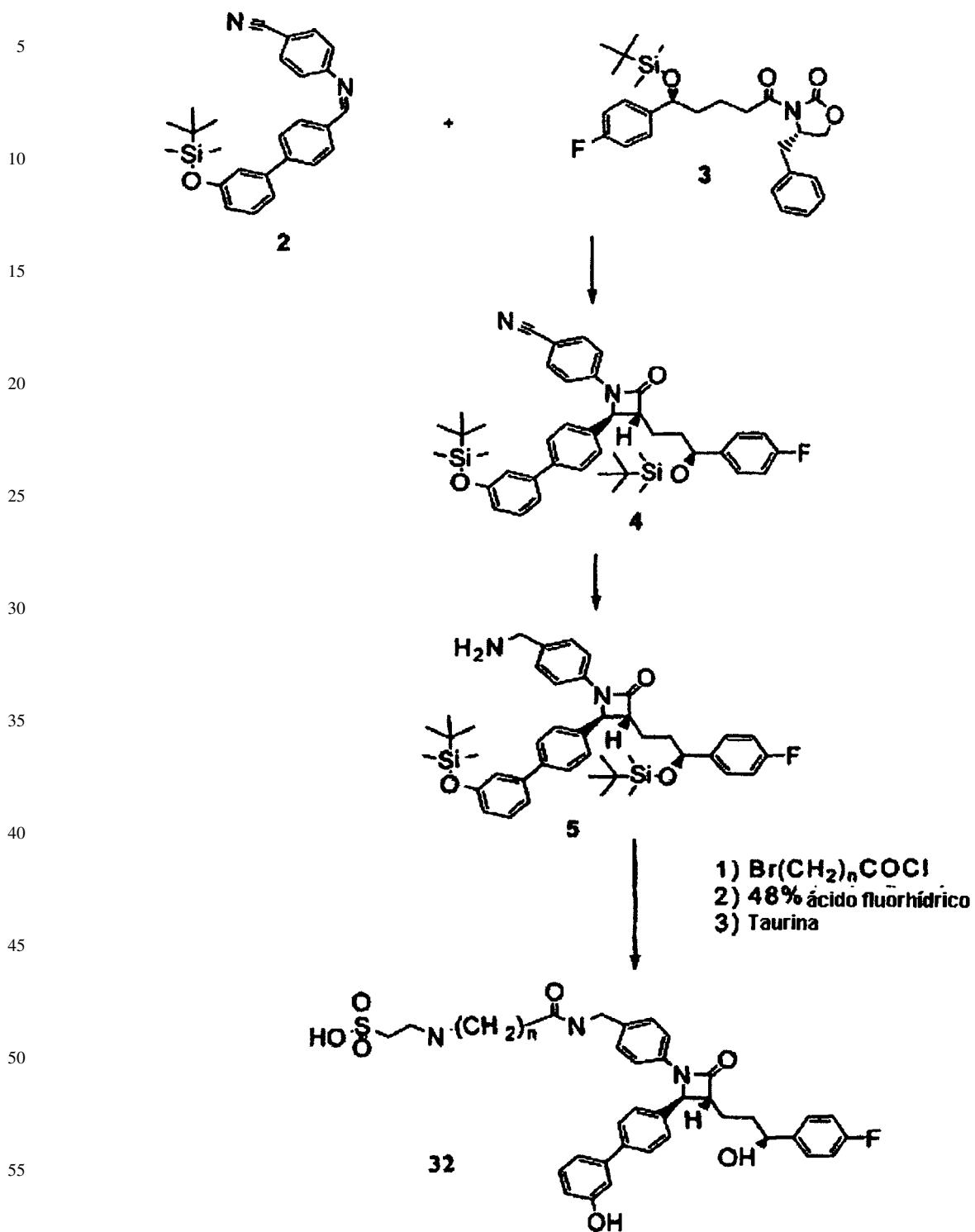
Ejemplo 32

50

Se ilustra en el Esquema I abajo el método general para la preparación de los inhibidores de la absorción del colesterol de fórmula general 32. Las iminas 2 se producen por reflujo de la 4-cianoanilina con el aldehído apropiado en isopropanol. La condensación de la imina 2 con el compuesto bencioxazolidinona 3 utilizando tetracloruro de titanio, y la subsiguiente ciclización utilizando N,O-bistrimetilacetamida y tetra-n-butilamonio fluoruro catalítico, proporciona la azetidinona 4. La reducción del grupo ciano en 4 a la amina 5 se logra bajo una atmósfera de hidrógeno sobre un exceso de níquel Raney en etanol e hidróxido de amonio. La acilación con el apropiado cloruro ácido $[Br(CH_2)_nCOCl]$, seguido por la reacción con ácido fluorhídrico en acetonitrilo para eliminar los grupos silil protector, y la subsiguiente reacción con taurina proporciona el producto final 32. Se debe observar que en este esquema la taurina es por ilustración y que una gran variedad de grupos funcionales pueden sustituirla.

65

Esquema 1



60 Ejemplo 33

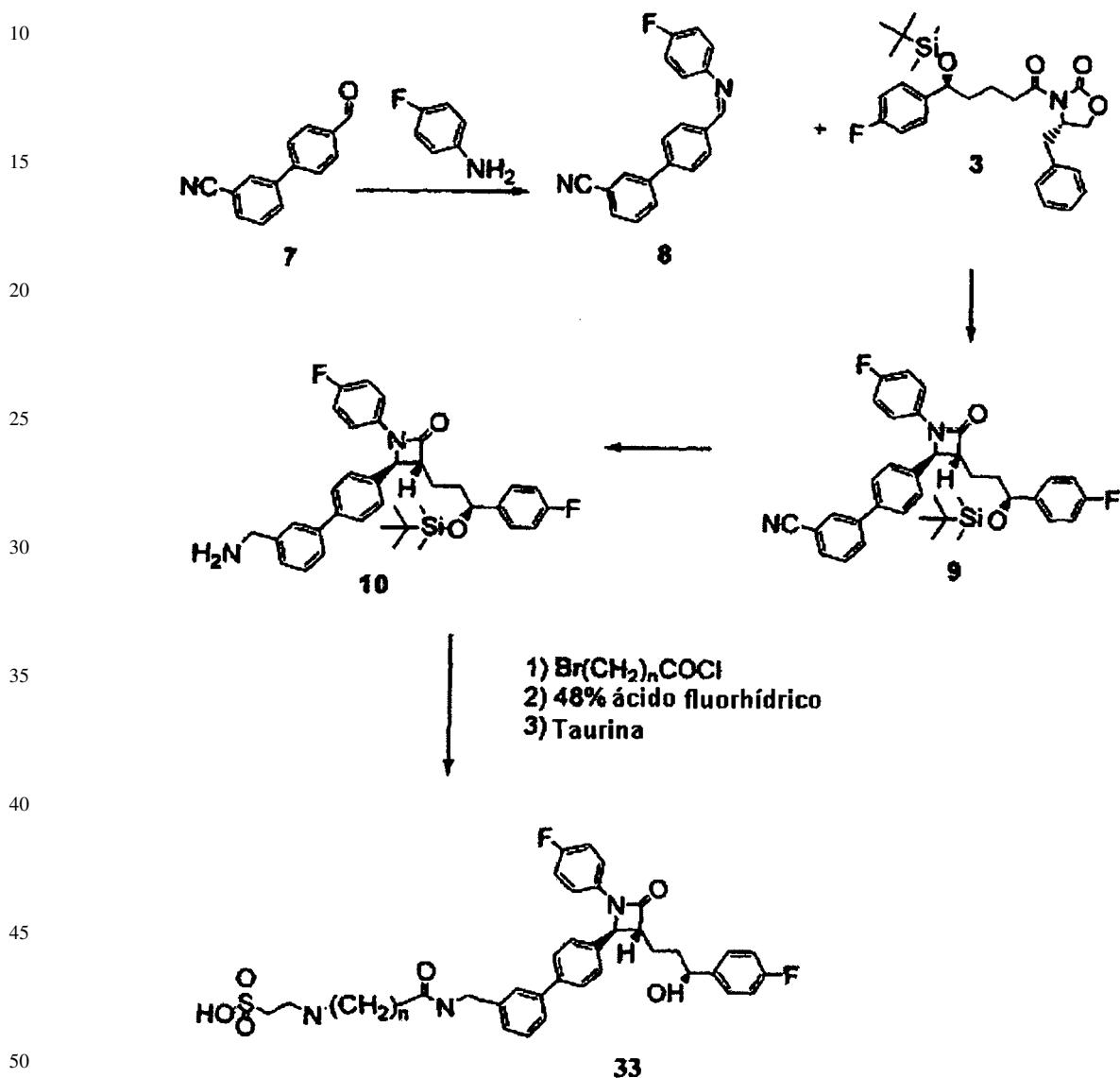
65 Se ilustra en el Esquema II abajo el método general para la preparación de inhibidores de la absorción del colesterol de la fórmula general 33. El aldehído 7 se produce mediante el acoplamiento Suzuki del 4-bromobenzaldehído con el ácido 3-cianofenilborónico. El reflujo 4-fluoroanilina con el aldehído 7 en isopropanol genera la imina 8. La condensación de la imina 8 con el compuesto benciloazolidinona 3 utilizando el tetracloruro de titanio y la subsiguiente ciclización, utilizando N,O bistrimetilacetamida y tetra-n-butilamonio fluoruro catalítico, proporciona la azetidinona 9. La reducción del grupo ciano en 9 a la amina 10 se logra bajo la atmósfera de hidrógeno sobre un exceso de Raney-Nickel en etanol e hidróxido de amonio. La acilación con el apropiado ácido cloruro [$\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$], seguido por

ES 2 291 974 T3

la reacción con ácido fluorhídrico en acetonitrilo para eliminar los grupos silil protector, y la reacción con taurina proporciona el producto final 11. Se debe observar que en este esquema la taurina es para ilustración y que una gran variedad de grupos funcionales pueden sustituirla.

5

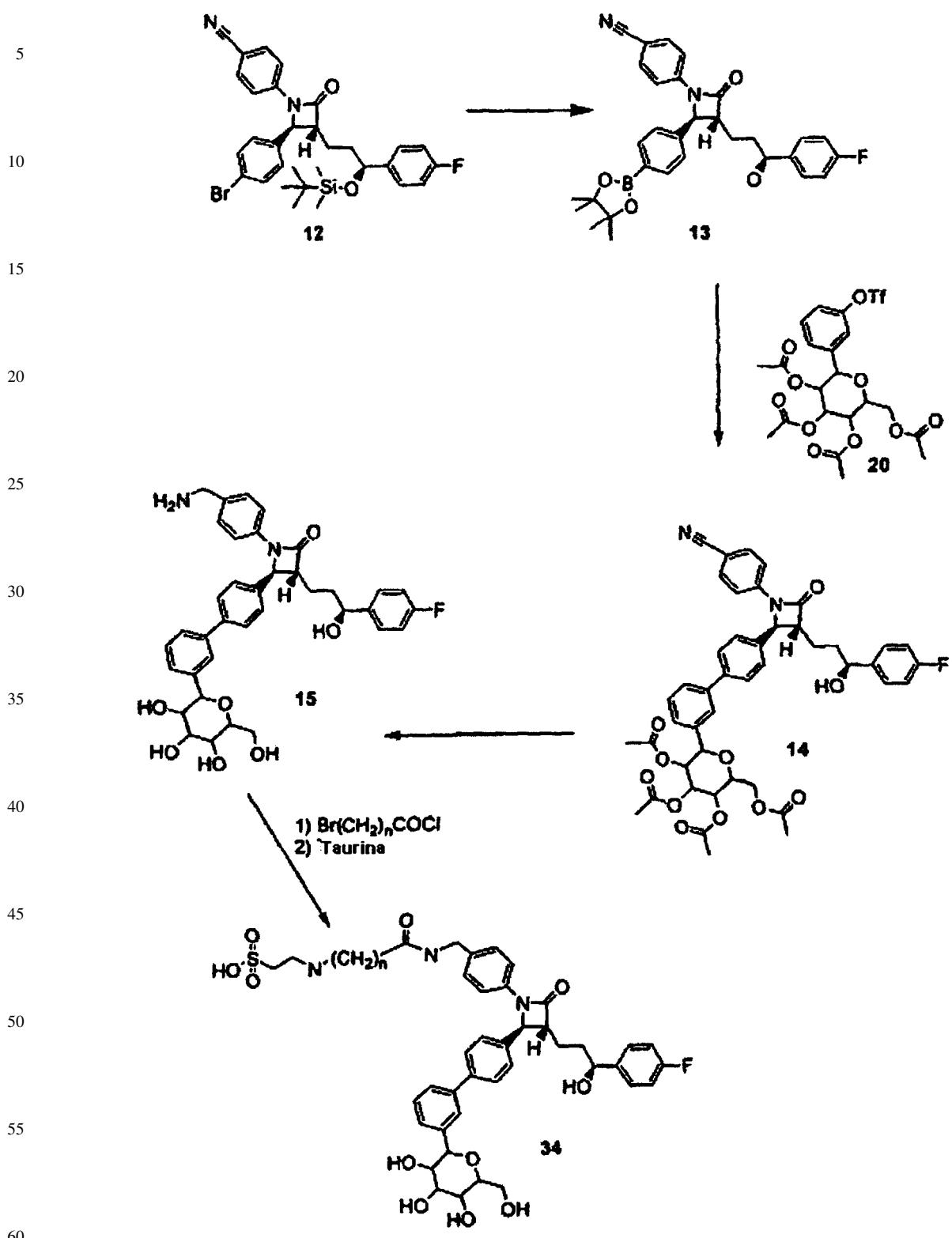
Esquema II



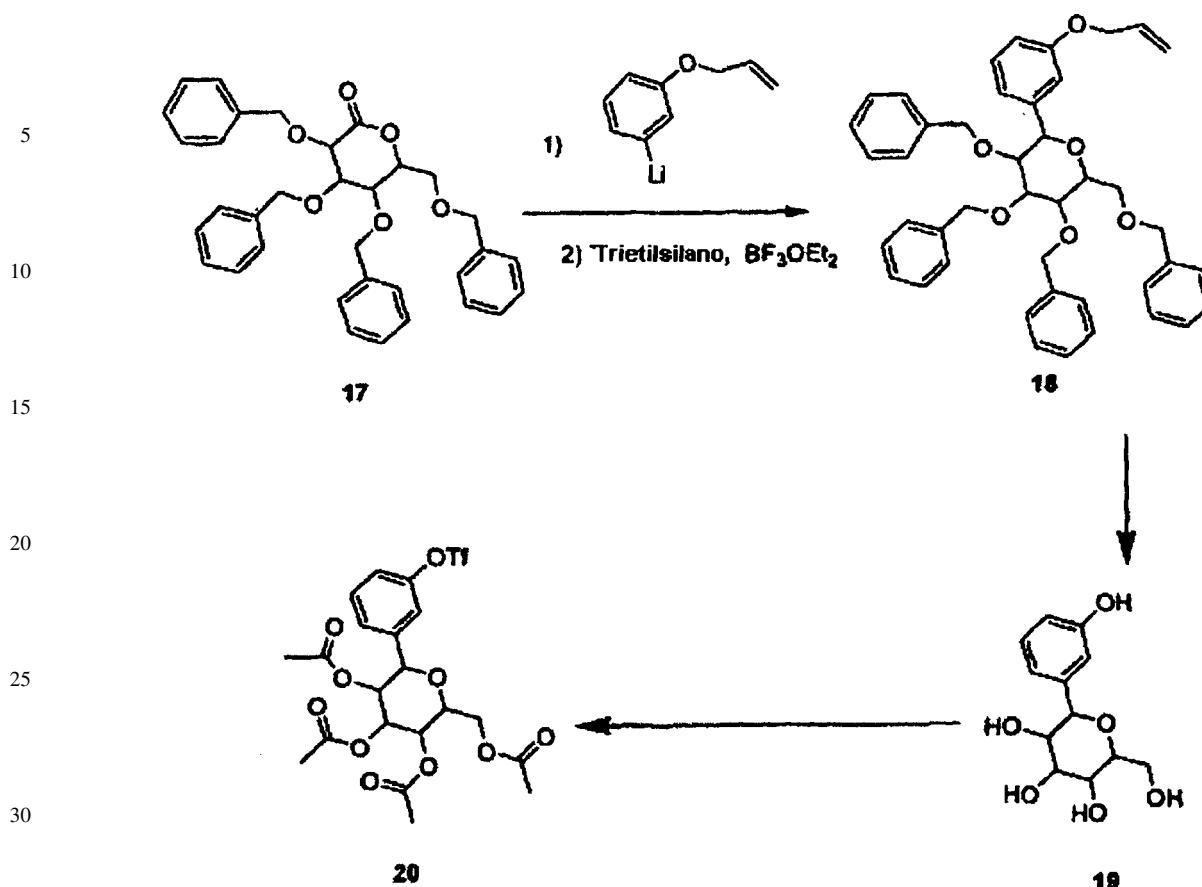
Ejemplo 34

55 Se ilustra en el Esquema III abajo el método general para la preparación de los inhibidores de la absorción del colesterol de la fórmula general 34. Una imina se produce por condensación del 4-bromobenzaldehído con la 4-cianoanilina, seguido por la condensación con el compuesto bencilogazolidinona 3 utilizando el tetracloruro de titanio, y la subsiguiente ciclización, utilizando la N,O-bistrimetilacetamida y el tetra-n-butilamonio fluoruro catalítico, para proveer la azetidinona 12. El ácido fluorhídrico en acetonitrilo se utiliza para eliminar el grupo silil de protección, y el acoplamiento al bis(pinacolato)diboron utilizando el paladio catalítico ofrece compuesto 13. El acoplamiento Suzuki con el intermedio 20 ofrece el compuesto 14. La reducción del grupo ciano se logra bajo una atmósfera de hidrógeno sobre un exceso de Raney-Nickel en etanol e hidróxido de amonio, y los grupos acetato se eliminan con trietilamina-metanol-agua para proporcionar 15. La acilación con el apropiado ácido cloruro $[\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}]$ seguido por la reacción con taurina proporciona el producto final 16. Se debe observar que en este esquema la taurina es para ilustración y que una gran variedad de los grupos funcionales pueden sustituirla.

Esquema III



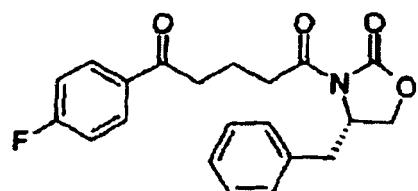
Síntesis del Intermedio 20: El 3-Aliloxifenil litio se hace reaccionar con la glucopiranolactona 17, seguido por la división reductiva del hemicetal con trietilsilano y trifluoruro de boro dietil eterato para proporcionar el glucósido bencil-protérgido 18. La eliminación del grupo alil con el catalizador de paladio y el tri-n-butiltin hidruro seguido por la hidrogenación utilizando paladio sobre carbón bajo una atmósfera de hidrógeno proporciona el fenil glucósido 19. La reacción con N-feniltrifluoro metanosulfonimida proporciona el triflato y la peracetilación utilizando anhídrido acético en piridina proporciona el intermedio 20.



35 Ejemplo 35

(4*S*)-4-Benzil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-ona

40



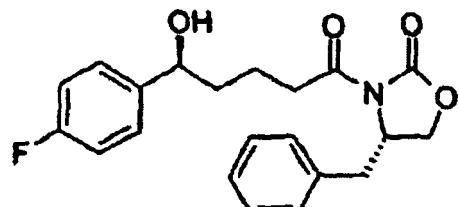
50 El ácido 5-(4-Fluorofenil)-5-oxopentanoico (10.08 g, 47.9 mmol) y la trietilamina (6.8 mL, 4.94 g, 48.8 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (50 mL). La reacción se enfrió a -5°C (baño de hielo/salmuera), se adicionó trimetilacetil cloruro (6.0 mL, 5.87 g, 48.7 mmol) gota a gota rápidamente y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y agitó por 1.5 h. La reacción se enfrió a -5°C (baño de hielo/salmuera) otra vez por 30 min, se filtró a través de Celite®, se lavó con hexano-tetrahidrofurano 1:1 frío (60 mL) y hexano (120 mL). El filtrado se concentró, se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (16 mL) y a esta mezcla se le adicionó el (*S*)-bencil-2-oxazolidinona (8.47 g, 47.8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8.57 g, 70.2 mmol) como sólidos. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 h, se vertió en ácido clorhídrico 1.0 N (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). La capa orgánica se lavó con agua (400 mL), un cuarto de solución saturada de bicarbonato de sodio (400 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró. El residuo se purificó por cristalización a partir del alcohol isopropílico caliente (75 mL) con enfriamiento lento a temperatura ambiente durante 16 h. Los cristales se filtraron en frío y se lavaron con alcohol isopropílico frío (50 mL) para proveer el (4*S*)-4-bencil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoyl]-1,3-oxazolidin-2-ona (13.87 g, 78% de producción) como un sólido cristalino de color blanco; mp 114.5°C; R_f 0.29 (1:2 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 13.3, 9.6 Hz, 1H), 2.15 (quint., J = 7.2 Hz, 2H) ppm

Ejemplo 36

(4S)-4-Benzil-3-[(5S)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

5

10



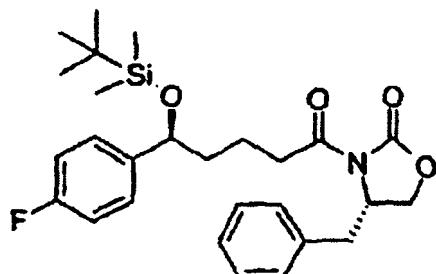
15

El (4S)-4-Benzil-3-[(5S)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (13.87 g, 37.54 mmol) se disolvió en diclorometano (40 mL). En un matraz de separación se adicionaron el complejo borano-metil sulfuro (3.6 mL, ~38 mmol), 1.0 M (R)-1-metil-3,3-difeniltetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborolo en tolueno (1.9 mL, 1.9 mmol) y diclorometano (20 mL). Esta mezcla se enfrió a -5°C (baño de metanol/hielo) y la solución de cetona se adicionó gota a gota vía una cánula durante 5 min. La reacción se agitó a -5°C por 5.5 h y luego se apagó por la adición lenta de metanol (9 mL), solución de peróxido de hidrógeno al 5% (30 mL) y ácido sulfúrico 1 M acuoso (20 mL) respectivamente. La reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (500 mL), ácido clorhídrico 0.1 N (300 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró para proporcionar el (4S)-4-bencil-3-[(5S)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona, que se utilizó en las reacciones subsiguientes sin una purificación adicional; R_f 0.14 (1:2 acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 5H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.72-4.61 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.88-1.66 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 354.0

Ejemplo 37

35 (4S)-4-Benzil-3-[(5S)-{[5-ter-butil(dimethyl)silil]oxi}-5-(4-fluorofenil)pentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona

40



45

50

El (4S)-4-Benzil-3-[(5S)-S-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (37.54 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) y luego se le adicionaron imidazol (2.97 g, 43.6 mmol) y *ter*-butildimetilsilil cloruro (6.12 g, 40.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 19 h, se vertió en ácido clorhídrico 0.1 N (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró. El residuo se purificó por cristalización del metanol (55 mL) por calentamiento a una ebullición leve y se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. Los cristales se filtraron en frío y se lavaron con metanol frío (45 mL) para proveer el (4S)-4-bencil-3-[(5S)-5-{(ter-butil(dimethyl)silil)oxi}-5-(4-fluorofenil)pentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (16.04 g, 88% de producción) como un sólido cristalino de color blanco; mp 87.6°C; R_f 0.66 (1:2 acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.18 (m, 7H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 13.5, 9.7 Hz, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm; MS [M-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃]⁺ 354.0

65

Ejemplo 38

N-(*1E*)-[2-(Aliloxi)-4-bromofenil]metileno}anilina

5

10

15

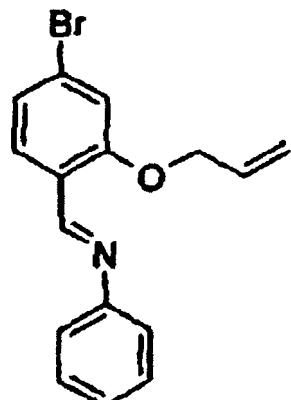
20

25

30

35

40



4-Bromosalicilaldehido (4.02 g, 20.0 mmol) [preparado a partir del 3-bromofenol parecido con el procedimiento de Casiraghi, *et. al. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic y Bio-Organic Chemistry* (1978), 318-21] se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhídrico (13 mL). El carbonato de potasio (3.9 g, 28.0 mmol) se adicionó como un sólido para dar una suspensión de color amarillo. El alil bromuro (2.6 mL, 3.63 g, 30.0 mmol) se adicionó vía una jeringa. La reacción se agitó por 17 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo-hexano 1:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el 2-(aliloxi)-4-bromobenzaldehído (4.83 g, 100% de producción) como un sólido de color amarillo que se utilizó sin una purificación adicional en la siguiente etapa; *Rf* 0.38 (acetato de etilo-hexano 1:9); MS [M+H]⁺ 241.0

2-(Aliloxi)-4-bromobenzaldehído (5.05 g, 20.9 mmol) se disolvió con calentamiento en isopropanol (18 mL). La anilina recién destilada (1.99 g, 21.3 mmol) se adicionó con isopropanol (4 mL) y la reacción se calentó a 50°C. Un precipitado de color amarillo se formó en 30 min y se adicionó isopropanol (5 mL) con ayuda de agitación. La reacción se agitó a 50°C por 16 h, momento en el cual el NMR protón no mostró ningún aldehído presente. La reacción se enfrió con agitación. La mezcla se diluyó con hexano (20 mL), el sólido se filtró y se lavó con el licor madre, se lavaron con hexano y aire seco para proveer el *N*-(*1E*)-[2-(aliloxi)-4-bromofenil]metileno}anilina (5.69 g, 86% de producción) como un polvo de color amarillo leve; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 7.099 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.06 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.43 (AB q, *J* = 17.3, 3.0 Hz, 1H), 5.33 (AB q, *J* = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 5.2, 1.5, 1.5 Hz, 2H) ppm

Ejemplo 39

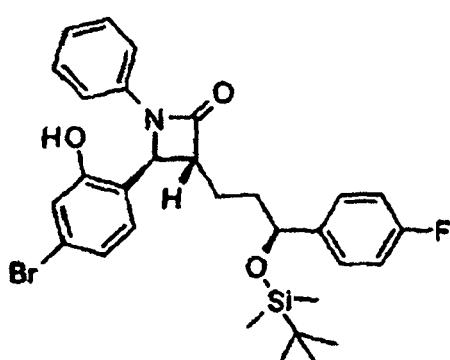
(*3R,4S*)-4-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimethyl)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona

45

50

55

60



Se combinaron 2-(Aliloxi)-4-bromobenzaldehído (2.79 g, 8.83 mmol) y (4*S*)-4-Benzil-3-[*(5S*)-5-{[ter-butil(dimethyl)silil]oxi}-5-(4-fluorofenil)pentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (3.3 g, 6.8 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100-mL de 3-cuellos adaptado con un termómetro y una entrada de nitrógeno. El diclorometano anhídrico (60 mL) se adicionó para dar una solución de color amarillo leve que se enfrió a -30°C. Se adicionó la diisopropiletilamina (2.3 mL, 1.71 g, 13.2 mmol) vía una jeringa. El tetracloruro de titanio (0.86 mL, 1.48 g, 7.82 mmol) se adicionó gota a gota durante 6 min a una temperatura interna entre -28° a -26°C para dar una solución marrón rojizo. La reacción se agitó bajo nitrógeno por 3 h entre -30 a -25°C y luego se enfrió a -35°C y se apagó lentamente con ácido acético glacial (6 mL) durante 6 min. La reacción se vertió en una solución de ácido tartárico 7% frío (0°C) (125 mL). Se adicionó

acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente con agitación. Una solución de sulfito de sodio al 5% (60 mL) se adicionó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (120 g de silice gel, 5

1% a 90% acetato de etilo-hexano) para proveer el (4S)-3-[(2R,5S)-2-[(S)-[2-(aliloxi)-4-bromofenil](anilino)metil]-5-
5-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(4-fluorofenil)pentanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (4.54 g, 83% de producción); R_f 0.38 (1:4 acetato de etilo-hexano); MS [M+H]⁺ 801.0

(4S)-3-[(2R,5S)-2-[(S)-[2-(Aliloxi)-4-bromofenil](anilino)metil]-5-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(4-fluorofenil)

10 pentanoil]-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (1.2 g, 1.5 mmol) se disolvió en metil ter-butil éter anhidro (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se adicionó N,O-bistrimetilsililacetamida (1.1 mL, 4.5 mmol) seguido por una cantidad (~5 mg) de tetrabutilamonio fluoruro trihidrato catalítico. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 19 h, se apagó a temperatura ambiente con ácido acético glacial (160 mL) y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua y se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (120 g silice gel, 1% a 85% acetato de etilo-hexano)

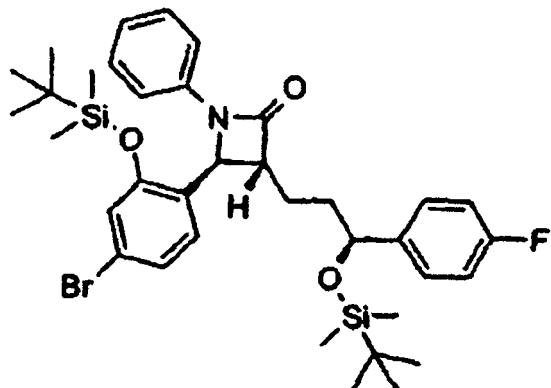
15 para proveer el (3R,4S)-4-[2-(aliloxi)-4-bromofenil]-3-[(3S)-3-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (816 mg, 87% de producción); R_f 0.56 (1:4 acetato de etilo-hexano)

20 (3R,4S)-4-[2-(Aliloxi)-4-bromofenil]-3-[(3S)-3-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (1.34 g, 2.15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano desoxigenado (20 mL). Se adicionó morfolina (1.8 mL, 1.8 g, 20.6 mmol) con un adicional de tetrahidrofurano desoxigenado (5 mL). La reacción se purgó con nitrógeno y se adicionó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (220 mg, 0.19 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno nuevamente. Después de 1.5 h a temperatura ambiente la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró.

25 La solución se trató con carbón activado, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (40 g silice gel, 6% a 80% etil acetato-hexano) para proveer el (3R,4S)-4-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-[(3S)-3-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (1.04 g, 83% de producción); R_f 0.38 (1:4 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.18 (m, 6H), 7.09-6.92 (m, 6H), 5.91 (s, 1H), 4.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 4.8, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.006 (s, 3 H), -0.16 (s, 3H) ppm; MS [M-H]⁺ 581.7

Ejemplo 40

35 (3R,4S)-4-(4-Bromo-2-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-[(3S)-3-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona



40 (3R,4S)-4-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-3-[(3S)-3-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (1.04 g, 1.79 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (5 mL), N,N-dimetilformamida anhidra (5 mL) y se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se adicionó la 2,6-Lutidina (1.0 mL, 920 mg, 8.6 mmol) seguido por adición gota a gota del ter-butildimetsilsil trifluorometano sulfonato (1.2 mL, 1.38 g, 5.22 mmol). La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 2.25 h. se adicionó la 2,6-Lutidina (0.25 mL, 230 mg, 2.15 mmol) seguido por la adición del ter-butildimetsil trifluorometano sulfonato (0.4 mL, 460 mg, 1.74 mmol) y después de un total de 60 4.5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y la capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 0.5 N, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua (4 veces) y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, concentran y se purifican por cromatografía (40 g silice gel, 1% a 85% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3R,4S)-4-(4-bromo-2-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3-[(3S)-3-[(ter-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (1.23 g, 99% de producción); R_f 0.57 (1:4 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.14 (m, 6H), 7.09-6.91 (m, 6H), 4.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 4.9, 2.5, 2.3 Hz, 1H), 1.97-1.69 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.33 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm

Ejemplo 41

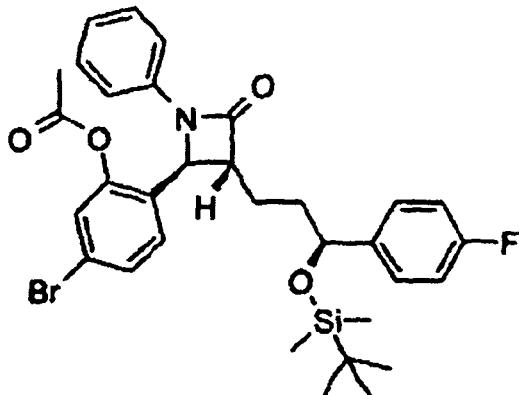
5-Bromo-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetato

5

10

15

20



(3*R*,4*S*)-4-(4-Bromo-2-hidroxifenil)-3-[(3*S*)-3-{{ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (293 mg, 0.50 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (3 mL). Se adicionó 4-Dimetilaminopiridina (183 mg, 1.5 mmol) seguido por anhídrido acético (280 mL, 302 mg, 3.0 mmol). Después de 1 h la reacción se filtró a través un tapón de silice gel y se eluyó con diclorometano. El solvente se concentró, se formó el azeotropo con tolueno y se purificó por cromatografía (40 g silice gel, 1% a 85% acetato de etilo-hexano) para proveer el 5-bromo-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetate (245 mg, 78% de producción); R_f 0.47 (acetato de etilo-hexano 1:4); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.16 (m, 9H), 7.14-6.94 (m, 3H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 4.7, 2.3, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.032 (s, 3H), -0.14 (s, 3H) ppm; MS [M-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃]⁺ 493.8

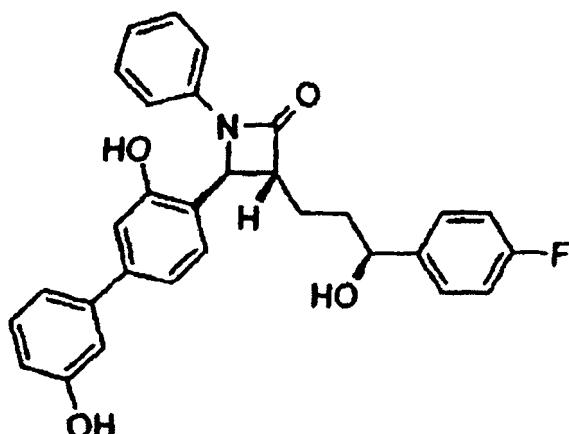
Ejemplo 42

(3*R*,4*S*)-4-(3,3'-Dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona

40

45

50



Utilizando la metodología de acoplamiento Suzuki, el 5-Bromo-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetato (100 mg, 0.16 mmol) se combinó con el ácido 3-hidroxifenil borónico (29 mg, 0.21 mmol) con tolueno desoxigenado (3 mL) y etanol desoxigenado (1 mL). Se adicionó carbonato de potasio 2.0 M acuoso (0.31 mL, 0.31 mmol) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se adicionó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (9 mg, 0.008 mmol) y el recipiente se purgó nuevamente. La reacción se calentó a 70°C por 1.5 h, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (40 g silice gel, 20% a 90%acetato de etilo-hexano) para proveer el 4-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il acetato (70 mg, 69% de producción); R_f 0.34 (1:2 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.17 (m, 10H), 7.06-6.90 (m, 5H), 6.79 (ddd, J = 8.1, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 4.8, 2.5, 2.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm; MS [M-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃]⁺ 508.0

ES 2 291 974 T3

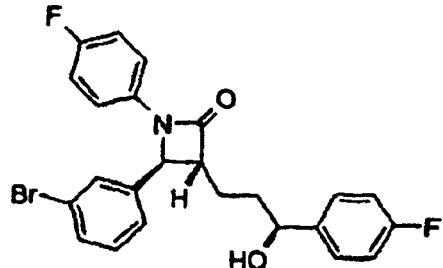
El 4-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-{{[ter-Butyl(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il acetato (70 mg, 0.11 mmol) se disolvió en metanol (2.45 mL). Se le adicionó agua (0.73 mL) gota a gota seguido por trietilamina (2.2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se adicionaron tolueno (3 mL) y metanol (5 mL) y la reacción se concentró para dar 69 mg de (3R,4S)-3-[(3S)-3-{{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona crudo, el cual se utilizó sin una purificación adicional.

(3R,4S)-3-[(3S)-3-{{[ter-Butyl(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona (73 mg, 0.122 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se transfirió a un vial cónico de polipropileno. Se adicionó ácido fluorhídrico 48% (1 mL) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con hidróxido de sodio 1 N (24 mL) y se transfirió a un matraz que contiene solución reguladora de fosfato pH 7.4 (24 mL). El pH de la solución se ajustó a 7.5-8.0 con solución saturada de bicarbonato de sodio luego se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2x), agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (12 g silicea gel, 40% a 100% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3,S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (53 mg, 69% de producción); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.13 (m, 7H), 7.08-6.85 (m, 8H), 6.78 (ddd, J = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 5.7, 1.8, 1.5 Hz, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H) ppm; MS [M+H]⁺ 584.0 [M-H]⁻ 582.0

20 Ejemplo 43

(3R,4S)-4-(3-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

25



30

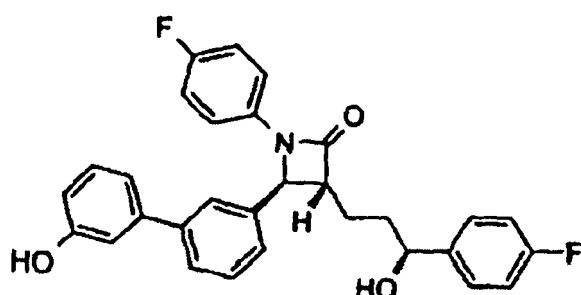
35 Sintetizado utilizando un procedimiento similar como el Ejemplo 39 a partir de 4-fluoroanilina y 3-bromobenzaldehído. El grupo de protección TBDMS bencílico se eliminó utilizando el ácido fluorhídrico al 48% como se describe en el Ejemplo 42. Se purificó por cromatografía (silicea gel, 10% a 60% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3R,4S)-4-(3-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona (86 mg); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.45 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 6H), 7.07-6.91 (m, 4H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 4.8, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H) ppm; MS [M+HCO₂]⁺ 516.0

Ejemplo 44

45

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-3-il)azetidin-2-ona

50



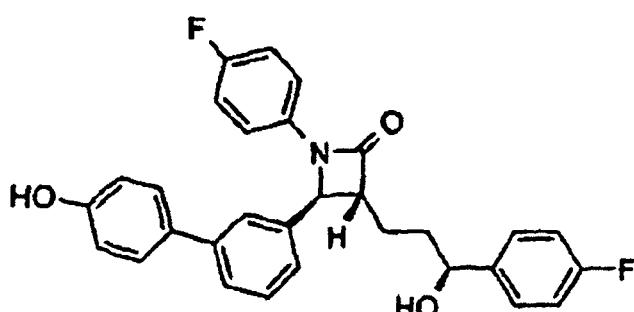
55

60 60 (3R,4S)-4-(3-Bromofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-idroxipropil]azetidin-2-ona (43 mg, 0.091 mmol) se acopló con el ácido 3-hidroxifenil borónico (18 mg, 0.13 mmol) bajo las condiciones estándar Suzuki ilustradas por el Ejemplo 42. Se purificó por cromatografía (silicea gel, 10% a 90% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-3-il)azetidin-2-ona (19.7 mg, 45% de producción); R_f 0.30 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.40 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.10 (ddd, 7.7, 1.6, 0.9 Hz 1H), 7.04-6.90 (m, 5H), 6.84 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 5.0, 2.6, 2.4 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H) ppm

Ejemplo 45

(3R,4S')-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-hidroxibifenil-3-il)azetidin-2-ona*

5



10

15

20

25

(3*R*,4*S*)-4-(3-Bromofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona (42 mg, 0.089 mmol) se acopló con el ácido 4-hidroxifénil borónico (18 mg, 0.13 mmol) bajo las condiciones estándar Suzuki ilustradas por el Ejemplo 42. Se purificó por cromatografía (silica gel, 10% a 90% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-hidroxibifenil-3-il)azetidin-2-ona (27 mg, 63% de producción); *R*f 0.31 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.37 (m, 6H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.04-6.87 (m, 6H), 5.24 (br s, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 5.3, 2.5, 2.4 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.09-1.88 (m, 4H) ppm

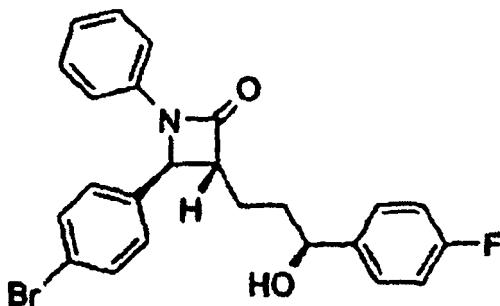
30

Ejemplo 46

(3R,4S)-4-(4-Bromofenil)-3-[(3S'*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona*

35

40



45

50

Sintetizado utilizando un procedimiento similar como en el Ejemplo 39 a partir de anilina y 4-bromobenzaldehído. El grupo de protección TBDMS benfílico se eliminó utilizando ácido fluorhídrico al 48% como se describe en el Ejemplo 42. La purificación por cromatografía (40 g silica gel, 10% a 90% acetato de etilo-hexano) proporcionó el (3*R*,4*S*)-4-(4-bromofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (982.6 mg, 75% de producción total) como una película clara; *R*f 0.45 (2:3 acetato de etilohexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 8H), 7.07-6.98 (m, 3H), 4.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.04 (dt, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 2.24 (br s, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H) ppm

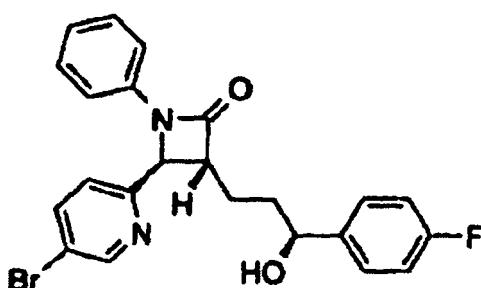
55

Ejemplo 47

(3R,4S)-4-(5-Bromopiridin-2-il)-3-[(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)*

60

65



Sintetizado utilizando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 39 a partir de anilina y 5-bromo-2-piridinacarboxaldehído (preparado utilizando un procedimiento descrito por Wang *et. al.*, Tetrahedron Letters 41 (2000), 4335-4338). El grupo de protección TBDMS bencílico se eliminó utilizando ácido fluorhídrico al 48% como se describe en el Ejemplo 42. La purificación por cromatografía (12 g silica gel, 15% a 90% acetato de etilo-hexano) proporcionó el 5 (3R,4S)-4-(5-bromopiridin-2-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (23.3 mg, 3% de producción total) como una película clara; R_f 0.07 (1:4 acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.09-6.99 (m, 3H), 4.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.21 (dt, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 2.31-1.89 (m, 5H) ppm

10

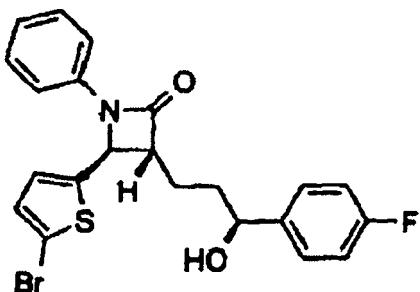
Ejemplo 48

(3R,4S)-4-(5-Bromo-2-tienil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)

15

20

25



35

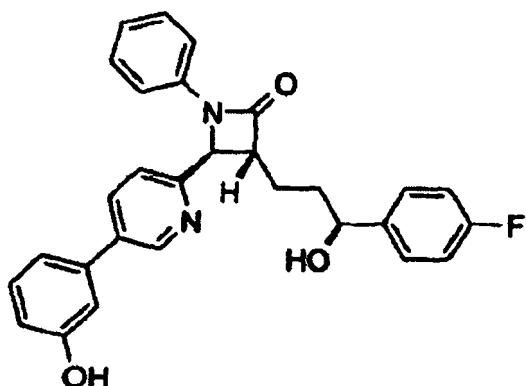
Ejemplo 49

(3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[5-(3-hidroxifenil)piridin-2-il]-1-fenilazetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)

45

50

55



60

65

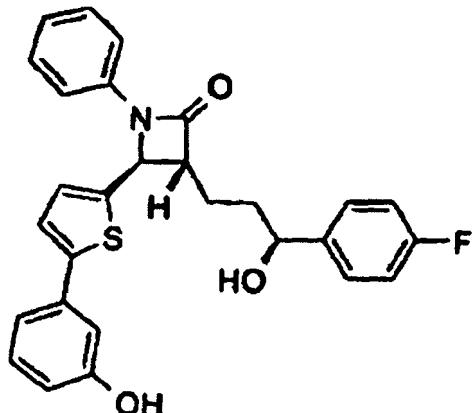
(3R,4S)-4-(5-Bromopiridin-2-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (23 mg, 0.051 mmol) se acopló con el ácido 3-hidroxifenil borónico (9.2 mg, 0.067 mmol) bajo las condiciones estándar Suzuki ilustradas por el Ejemplo 42. La purificación por cromatografía (4 g silica gel, 15% a 100% acetato de etilo-hexano) proporcionó el (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[5-(3-hidroxifenil)piridin-2-il]-1-fenilazetidin-2-ona (20.7 mg, 87% de producción) como una película clara; R_f 0.14 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.39-7.22 (m, 7H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.96 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.17-1.90 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H) ppm; MS [M+H]⁺ 469.0

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 50

(*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[5-(3-hidroxifenil)-2-tienil]-1-fenilazetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)

5



(*3R,4S*)-4-(5-Bromo-2-tienil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (90.2 mg, 0.196 mmol) se acopló con el ácido 3-hidroxifenil borónico (32.2 mg, 0.233 mmol) bajo las condiciones estándar Suzuki ilustradas por el Ejemplo 42. La purificación por cromatografía (12 g silice gel, 15% a 100% acetato de etilo-hexano) proporcionó el (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[5-(3-hidroxifenil)-2-tienil]-1-fenilazetidin-2-ona (77.6 mg, 84% de producción) como una espuma clara; *R*_f 0.36 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.31-6.93 (m, 14H), 6.70 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 456.0

Ejemplo 51

(*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[5-(4-hidroxifenil)-2-tienil]-1-fenilazetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)

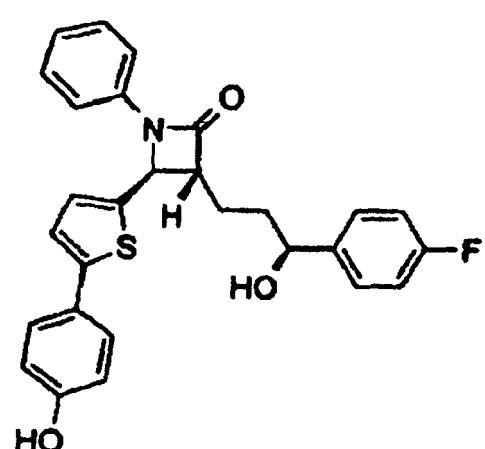
35

40

45

50

55

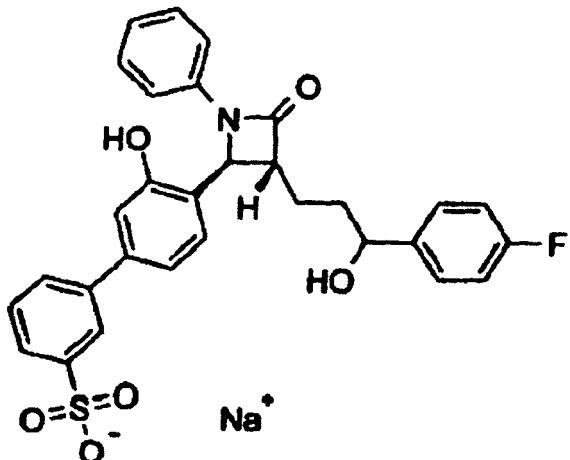


(*3R,4S*)-4-(5-Bromo-2-tienil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (69.8 mg, 0.152 mmol) se acopló con el ácido 4-hidroxifenil borónico (25.2 mg, 0.183 mmol) bajo las condiciones estándar Suzuki ilustradas por el Ejemplo 42. La purificación por cromatografía (12 g silice gel, 15% a 100% acetato de etilo-hexano) proporcionó el (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[5-(4-hidroxifenil)-2-tienil]-1-fenilazetidin-2-ona (40.7 mg, 56% de producción) como una espuma clara; *R*_f 0.39 (acetato de etilo-hexano 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.60 (m, 4H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 4H) ppm; MS [M+H]⁺ 474.0

Ejemplo 53

Sodio 4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S/R)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il]-3'-hidroxibifenil-3-sulfonato

5



10

15

20

25

5-Bromo-2-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetato (140.0 mg, 0.223 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8.0 mL) y ácido fluorhídrico al 48% (0.8 mL) en un tubo de polipropileno Falcon®. La reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente y luego se vertió en fosfato de potasio 0.5M (50 mL), se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (50 mL), se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (12 g silice gel, 15% a 90% acetato de etilo-hexano) para proveer el 5-bromo-2-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetato (114.5 mg, 100% de producción) como una espuma clara; R_f 0.11 (1:4 acetato de etilo-hexano).

35 El 5-Bromo-2-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetato (114.5 mg, 0.223 mmol) y el ácido 3-tioanisoleborónico (48.3 mg, 0.287 mol) se disolvieron en tolueno (3.0 mL) y etanol (1.5 mL). Una solución de carbonato de sodio 2.0 M acuoso (0.215 mL, 0.43 mmol) y el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) sólido (14.4 mg, 0.0125 mmol) se adicionaron y el recipiente se purgó con vacío/nitrógeno (3x). La reacción se agitó vigorosamente por 4 h a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se vertió en ácido clorhídrico 0.2 N (50 mL), se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (75 mL), se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para proveer una mezcla de los productos que se utilizó directamente en la siguiente etapa; R_f 0.79 (acetato de etilo-hexano 2:1) para el (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3-hidroxi-3'-(metiltio)bifenil-4-il]-1-fenilazetidin-2-ona y 0.84 (acetato de etilo-hexano 2:1) para el 4-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-(metiltio)bifenil-3-il acetato.

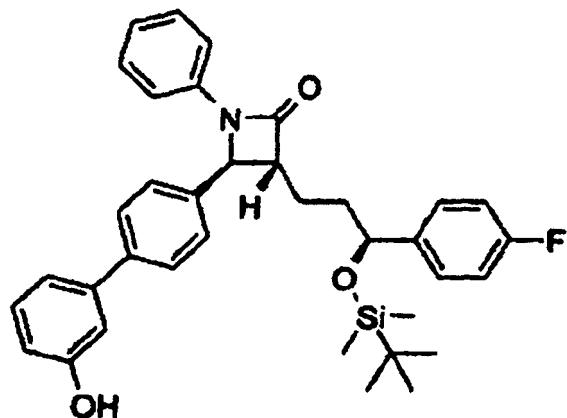
45

50 Una mezcla 1:1 del (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3-hidroxi-3'-(metiltio)bifenil-4-il]-1-fenilazetidin-2-ona y 4-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-(metiltio)bifenil-3-il acetato (0.223 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió a 0°C. El ácido 3-Cloroperoxibenzoico (64.3 mg, 0.373 mmol) se adicionó en porciones mientras se monitoreaba por LCMS para producir el arilsulfóxido. Una vez la adición se completó la reacción se vertió en un cuarto de solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (75 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y la reconfiguración Pummerer se efectuó por la adición del trifluoroacético anhídrido (100 mL, 148.7 mg, 0.708 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h y luego el ácido 3-cloroperoxi benzoico (121.7 mg, 0.705 mmol) se adicionó para convertir a la sulfona. La mezcla se agitó por 15 min a temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en metanol-trietilamina-agua 3:3:1 (7 mL) para hidrolizar los grupos acetato y trifluoroacetato. La reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en diclorometano (10 mL). Se adicionó ácido 3-Cloroperoxi benzoico (49.2 mg, 0.285 mmol) para oxidar el compuesto al ácido sulfónico. La reacción se agitó por 10 min a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilohexano 1:1 (50 mL) y se extrajo con solución saturada de bicarbonato de sodio al 1% (3 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1.0 N (~10 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL), se diluyó con trietilamina (1.0 mL), se concentró, se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 25% a 100% de acetonitrilo- 0.1% ácido trifluoroacético en agua) y se pasó a través de la resina de intercambio iónico sodio Dowex® para proveer el sodio 4'-(*(2S,3R*)-3-[*(3S/R*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-sulfonato (45.3 mg, 36% de producción) como un blanco-crema: sólido; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.04-6.98 (m, 16H), 5.17 (d, J = 2.2 Hz, 0.66H), 5.14 (d, J = 2.2 Hz, 0.33H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H) ppm; MS [M-Na]⁻ 546.0

Ejemplo 54

(*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona

5



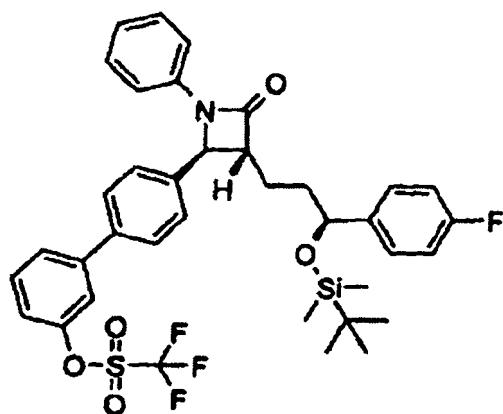
25

(*3R,4S*)-4-(3'-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}bifenil-4-il)-3-[*(3S*)-3-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (0.60 g, 0.86 mmol) se agitó a temperatura ambiente en metanol seco (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. El fluoruro de potasio (0.10 g, 1.72 mmol) se adicionó y la mezcla de reacción se agitó 1.5 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en acetato de etilo y se lavaron sucesivamente con agua (2x), 10% bicarbonato de sodio acuoso, agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 5% acetato de etilo a 50%) para proveer el (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona (0.46 g, 92%) como una espuma de color blanco; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.9-7.4 (m, 12H), 6.8 (m, 1H), 4.9 (br s, 1H), 4.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.0-3. (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)

40 Ejemplo 55

4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il trifluorometanosulfonato

45



65

(*3R, 4S*)-3-[*(3S*)-3-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona (0.46 g, 0.79 mmol) se agitó a temperatura ambiente en diclorometano seco (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron N-feniltrifluorometansulfonimida (0.39 g, 1.09 mmol), trietilamina (0.23 mL, 1.65 mmol)

y 4-(dimetilamino) piridina (0.02 g, 0.2 mmol) en sucesión y la mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en ácido clorhídrico 0.5N acuoso (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio al 10% acuoso, agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó *in vacuo* para proveer el 4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il trifluorometanosulfonato como una espuma de color blanco (0.56 g, 100%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 5% acetato de etilo a 50%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.9-7.3 (m, 17H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

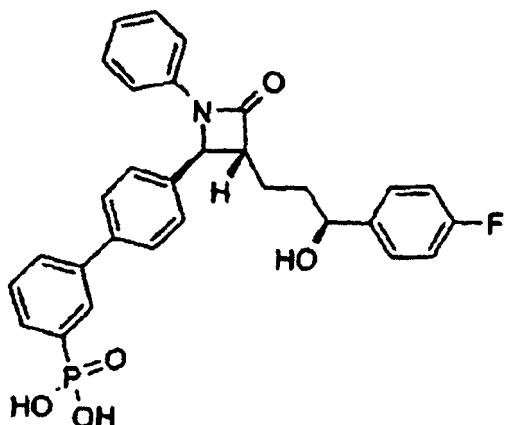
10

Ejemplo 56

Ácido (4'-((2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)fosfónico*

15

20



25

30

35

Esta reacción se llevó a cabo utilizando un instrumento de microondas PersonalChemistry™ absorbancia normal, se mantuvo fijo el tiempo y 30 seg. de pre-agitación. Un vial de reacción de 10-mL se cargó con 4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il trifluorometanosulfonato (0.27 g, 0.38 mmol), dimetil fosfito (0.070 mL, 0.76 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.08 mmol) en tolueno (4 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución en agitación por 5 min, se adicionó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.1 g), y la solución se cubrió con una manta de nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó por 11 min a 160°C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución amarilla se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0.5 M (20 mL) agua (3x) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. El dimetil (4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)fosfonato puro se obtuvo como una espuma de color blanco (0.26 g, 65%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 5% acetato de etilo a 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dt, J = 14.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.9-7.8 (m, 12H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H) ppm

50

Una solución de dimetil (4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S*)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)fosfonato (0.32 g, 0.47 mmol) en diclorometano secó (15 mL) bajo nitrógeno se enfrió en un baño de hielo y bromotrimetilsilano (0.30 mL, 2.27 mmol) se adicionó con goteo en 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, luego se vertió en agua helada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó sucesivamente con agua (2x) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 20% a 70% acetonitrilo-0.1%ácido trifluoroacético en agua) para proveer el ácido (4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)fosfónico (0.25 g, 99%) como un polvo de color blanco; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (br d, J = 14.2 Hz, 1H) 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.0-7.8 (m, 12H), 4.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M-H]⁻ 531, [2M-H]⁻ 1061

65

Ejemplo 57

(*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona

5

10

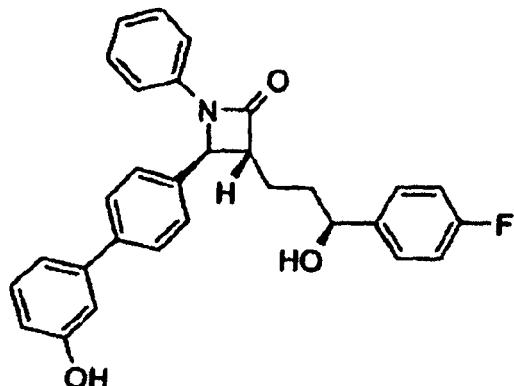
15

20

25

30

35



(*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona se sintetizó de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 42. (*3R,4S*)-4-(3'-{[ter-Butil(dimethyl)silil]oxi}bifenil-4-il)-3-[*(3S*)-3-{[ter-Butil(dimethyl)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (0.60 g, 0.86 mmol) se agitó a temperatura ambiente en acetonitrilo (18 mL) en un vial de polipropileno de 40 mL adaptado con una tapa de rosca. El ácido fluorhídrico (48% acuoso, 2.0 mL, 48 mmol) se adicionó con goteo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (45 mL) estandarizado con fosfato de sodio 1 M (45 mL, pH 7.4), luego el pH de la solución se ajustó a pH 8 con la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio al 10% (2x), agua (2x) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. Se obtuvo el (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona puro, como una espuma de color blanco (0.35 g, 87%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 10% acetato de etilo a 60%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.0-7.3 (m, 12H), 6.80-6.86 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M+ HCO_2] 512

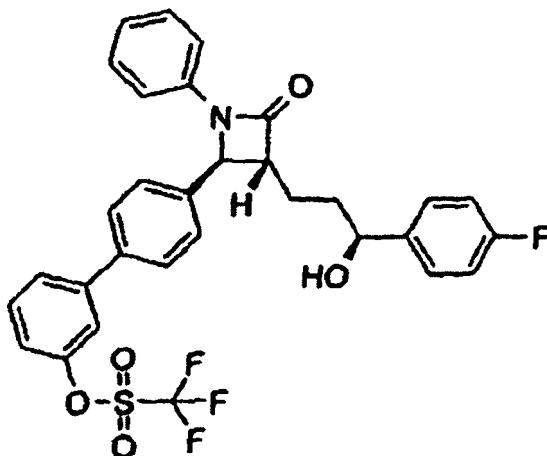
Ejemplo 58

El 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-yl trifluorometanosulfonato

45

50

55



(*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona (0.353 g, 0.77 mmol) se agitó a temperatura ambiente en diclorometano secó (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron feniltrifluorometanosulfonimida (0.38 g, 1.69 mmol), trietilamina (0.23 mL, 1.65 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.02 g, 0.2 mmol) en sucesión y la mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en ácido clorhídrico 0.5 N (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso al 10%, agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. Se obtuvo el 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-yl trifluorometanosulfonato puro, como una espuma de color blanco (0.35 g, 76%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 5% acetato de etilo a

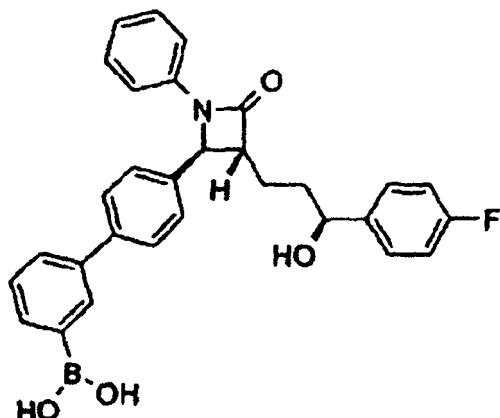
50%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.0-7.6 (m, 17H), 4.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M+ HCO_2^-]- 644

Ejemplo 59

5

Ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)borónico

10



15

20

25

30

35

El 4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il trifluorometano-sulfonato (0.15 g, 0.25 mmol), bis(pinacolato)diboron (0.70 g, 0.27 mmol), acetato de potasio (0.80 g, 0.81 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.020 g, 0.03 mmol) se combinaron en dimetilsulfóxido (7 mL) en un vial con tapa de rosca de 40 mL a temperatura ambiente. La mezcla se cubrió con una atmósfera de nitrógeno, el vial se selló y la reacción se calentó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2x) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. Se obtuvo el (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenil-4-[3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-il]azetidin-2-ona puro, como una espuma de color blanco (0.097 g, 67%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 5% acetato de etilo a 70%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (br s, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.0-7.7 (m, 15H), 4.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 1.50 (br s, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (s, 6H) ppm; MS [M+ HCO_2^-]- 577

40

45

El (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenil-4-[3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-il]azetidin-2-ona (0.020 g, 0.034 mmol) se disolvió en etanol (3 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente. Se adicionó carbonato de sodio sólido (0.10 g, 1.2 mmol) y la mezcla rápidamente se agitó 2 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en ácido clorhídrico 0.5 N (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2x) y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18- A 10 μ 250 x 21.2 mm, 40% a 75% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)borónico como un polvo de color blanco (0.012 g, 70%); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (br s, 1H), 7.0-7.7 (m, 16H), 4.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M+ HCO_2^-]- 540

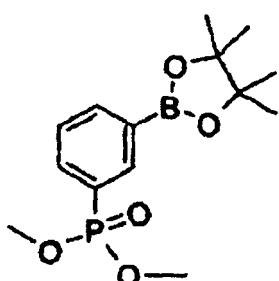
50

Ejemplo 60

El Dimetil [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato

55

60



65

3-Clorofenol (0.50 g, 3.89 mmol) se agitó a temperatura ambiente en diclorometano secó (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron feniltrifluorometanosulfonimida (1.80 g, 5.0 mmol), trietilamina (0.90 mL, 6.4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.10 g, 0.8 mmol) en sucesión y la mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en ácido clorhídrico 0.5 N (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgáni-

nica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso al 10% y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. Se obtuvo el 3-clorofenil trifluorometanosulfonato puro como un aceite incoloro (0.92 g, 91%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: 5% a 50% acetato de etilo-hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.50 (m) ppm

5 Esta reacción se llevó a cabo utilizando un instrumento de microondas Personal Chemistry™ puesto a una absorbancia normal, el tiempo se mantuvo fijo y 30 sec pre-agitación. Un vial de reacción de 10-mL se cargó con 3-clorofenil trifluorometanosulfonato (0.60 g, 2.30 mmol), dimetil fosfito (0.42 mL, 4.58 mmol) y trietilamina (0.64 mL, 4.59 mmol) en tolueno (4 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución en agitación por 5 min, el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.1 g) se adicionó, la solución se cubrió con una manta de nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó 11 min a 160°C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución amarilla se lavó sucesivamente con agua (3x) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. Se obtuvo el dimetil (3-clorofenil)fosfonato puro como un aceite incoloro (0.27 g, 57%) por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: acetato de etilo al 5% a 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.68 (ddt, J = 13.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dquint., J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm; MS [M+H]⁺ 221, [2M+H]⁺ 441

20 Bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (0.10 g, 0.17 mmol) y triciclohexilfosfina (0.12 g, 0.43 mmol) se agitaron 30 min en dioxano seco (1.0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Dimetil (3-clorofenil) fosfonato (0.50 g, 2.26 mmol), bis(pinacolato)diborón (0.70 g, 0.27 mmol) y acetato de potasio (0.30 g, 0.30 mmol) se mezclaron en dioxano seco (3.0 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de separación. Una porción de la solución del catalizador de paladio (0.20 mL) se inyectó en el matraz que contiene el 25 clorofosfonato y esta mezcla se calentó a 80°C. Porciones adicionales de 0.2 mL de la solución del catalizador se inyectaron en la mezcla de reacción después de 4 h y 8 h de calentamiento a 80°C, luego se continuó el calentamiento durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. La cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente: acetato de etilo 0% a 80%) proporcionó el dimetil [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato como un aceite incoloro (0.41 g). ¹H NMR mostró una mezcla 60:40 del producto más la materia prima recuperada. Esta mezcla se utilizó tal cual en la siguiente reacción sin una purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.88 (ddt, J = 13.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm; MS [M+H]⁺ 312, [2M+H]⁺ 625

35 Ejemplo 61

Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[{(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il}fosfónico

40



60 (3R,4S)-4-(4-Bromo-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy]phenyl)-3-[(3S)-3-[(tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy]-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-phenylazetidin-2-one (0.080 g, 0.11 mmol), dimetil [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato crudo (0.054 g total, 0.030 g calculado, 0.096 mmol) y carbonato de potasio 2 M acuoso (0.12 mL, 0.24 mmol) se mezclaron en etanol (1.0 mL) y tolueno (3.0 mL). La solución se desoxigenó por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min mientras se agita. Se adicionó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.05 g) y la reacción se calentó por 3 h a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por rotavapor bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía sobre silice gel utilizando acetato de etilo-hexano (gradiente:

ES 2 291 974 T3

10% acetato de etilo a 80%) para proveer el dimetil (3'-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)fosfonato como un jarabe incoloro (0.065 g, 84%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.9-8.0 (m, 16H), 5.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.36 (s, 3H), 0.33 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm

10 Dimetil (3'-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)fosfonato (0.047 g, 0.058 mmol) se agitó a temperatura ambiente en metanol seco (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó fluoruro de potasio (0.02 g, 0.34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución se vertió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua (2x), y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. El dimetil (4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfonato, obtenido como un cristal incoloro (0.041 g, 100%) se utilizó directamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional; MS [M-H] $^+$ 688

15 Una solución de dimetil (4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfonato (0.041 g, 0.059 mmol) en diclorometano secó (5 mL) bajo nitrógeno se enfrió en hielo y se adicionó con goteo bromotrimetilsilano (0.030 mL, 0.30 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, luego se adicionó metanol (1 mL) y la reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La solución orgánica se lavó sucesivamente con agua (2x) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó por rotavapor bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 59% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el ácido (4'-(2S,3R)-3-[{(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico como un polvo de color blanco (0.014 g, 44%); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.0 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 15H), 5.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M-H] $^+$ 546, [2M-H] $^+$ 1093

Ejemplo 62

30 (1S)-2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(3-bromofenil)-D-Glucopiranosa (1.0 g, 5.55 mmol) se disolvió en 5 mL de anhídrido acético y 7 mL de piridina a 0°C. A esta mezcla se le adicionó la 4-dimetilaminopiridina (200 mg, 1.63 mmol), y la reacción se agitó mientras se calienta a temperatura ambiente. La TLC (40% acetato de etilo-hexano) después de 18 h mostró el consumo completo de la materia prima y la formación de una mancha de corrida más alta. La reacción se vertió en 50 mL de agua y se extrajo en diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna (50 g de silice gel, 40% de acetato de etilo-hexano) para proveer el 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl- α -D-glucopiranosa (2.10 g, 5.37 mmol).

40 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl- α -D-glucopiranosa (1.0 g, 2.60 mmol) se disolvió en 20 mL de diclorometano y 1.90 mL de ácido bromhídrico (33% en ácido acético) a 0°C, y la reacción se agitó mientras se calienta a temperatura ambiente. La TLC (40% acetato de etilo-hexano) después de 18 h mostró el consumo completo de la materia prima y la formación de una mancha de corrida más alta. La reacción lentamente se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (25 mL), se extrajo en diclorometano (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proveer el 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopiranosil bromuro, el cual se utilizó sin purificación.

45 El magnesio (0) (400 mg) se suspendió en 17 mL de dietil éter anhidro, y a la suspensión se le adicionaron 100 μ L de 1,2-dibromoetano. Se adicionó 1,3-dibromobenceno (3.8 g, 16.08 mmol) a una velocidad para mantener un reflujo moderado. Después la formación de Grignard se completó (el magnesio se consumió y la reacción se enfrió), 50 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopiranosil bromuro (0.34 g, 0.80 mmol en 8 mL del dietil éter anhidro) se adicionó gota a gota. La reacción se sometió a reflujo por 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un embudo de separación con 20 mL de agua. El matraz se enjuagó con 50 mL de dietil éter y 3 mL de ácido acético (para disolver las sales de magnesio) y se adicionó al embudo de separación. Las capas se separaron y la capa acuosa se recolectó y concentró *in vacuo*. El sólido pastoso de color blanco se disolvió en 15 mL de piridina y 10 mL de anhídrido acético. 55 Después de 20 h a temperatura ambiente la reacción se vertió en 150 mL de agua y se extrajo en diclorometano (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de columna (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano) para proveer el (1S)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(3-bromofenil)-D-glucitol (0.178 g, 0.36 mmol, 45% de producción) como una espuma de color blanco; Rf 0.4 (40% acetato de etilohexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (m, 2H) 7.25 (m, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.21 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H) 4.08-4.18 (m, 1H) 3.80-3.85 (m, 1H) 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 3H) ppm; MS [M+H] $^+$ 488.4

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 63

Sintetizado de la misma forma como en el Ejemplo 62, pero reemplazando el 1,3 dibromobenceno por el 1,4 dibromobenceno

5

10

15

20

Se obtuvo el (1S)-2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-5-anhidro-1-(4-bromofenil)-D-glucitol (45% de producción, cera de color blanco). R_f 0.3 (40% acetato de etilo-hexano); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$, 2H), 5.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.12-4.33 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.4

25

Ejemplo 64

(*1S*)-1,5-Anhidro-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-bifenil-3-il)-D-glucitol

30

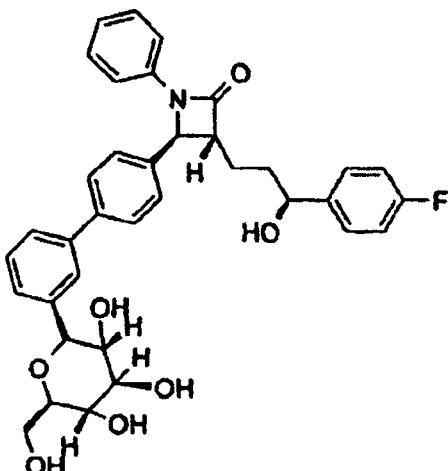
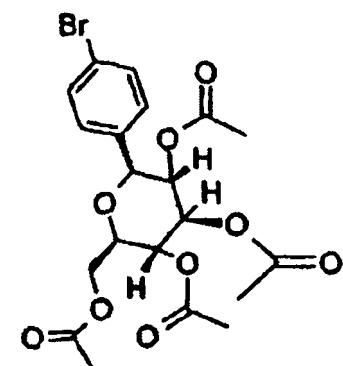
35

40

45

50

55



60

El (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]azetidin-2-ona (51.3 mg, 0.102 mmol) y el (*1S*)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(3-bromofenil)-D-glucitol (35.5 mg, 0.073 mmol) se disolvieron en 2.0 mL de tolueno y 0.25 mL de etanol. 0.075 mL de carbonato de potasio 4N se adicionó a la mezcla seguido por 5.0 mg de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0). La reacción total se desgasificó tres veces con argón luego se calentó a refluro por 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 mL de agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de columna (12 g silice gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano) para proveer el 10.5 mg (13%) de (*1S*)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il})bifenil-3-il)-D-glucitol como un aceite claro.

65

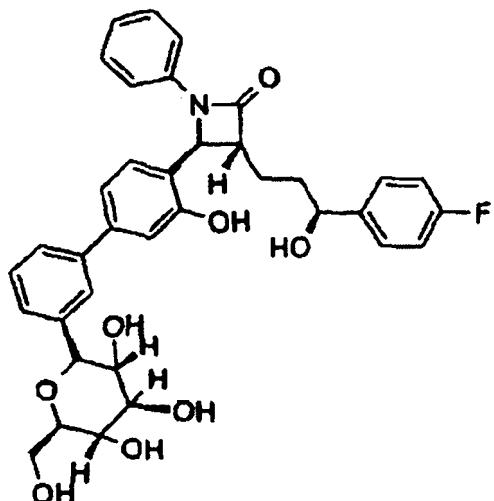
El (*1S*)-2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il})bifenil-3-il)-D-glucitol (10.5 mg, 0.013 mmol) se disolvió en 0.30 mL de metanol y 0.30 mL de trietilamina seguido por la adición gota a gota de agua (0.80 mL). La mezcla amarillenta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS de la solución confirmó el consumo completo de la materia prima y la formación del material desprotegido completamente. La mezcla se concentró *in vacuo*, y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C 18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el 2.8 mg (35%) del deseado (*1S*)-1,5-anhidro-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il})bifenil-3-il)-D-glucitol como un polvo de color blanco; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, $J = 11.1$ Hz,

2H), 7.54-7.23 (m, 10H), 7.05-6.89 (m, 3H), 4.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.73 -3.63 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 3H) 3.22-3.18 (m, 2H), 1.89 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 596.5

5 Ejemplo 65

(*S*)-1,5-Anhidro-1-(4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3’-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol

10



15

20

25

30 (3*R*,4*S*)-4-(4-Bromo-2-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]fenil)-3-[*(3S*)-3-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (0.42 g, 0.60 mmol) se disolvió en 15mL de dioxano en un tubo sellado. Bis(pinacolato) díboron (0.17 g, 0.66 mmol), acetato de potasio (0.18g, 1.83 mmol), y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene] paladio(II) aducto de diclorometano (14.6 mg, 0.018 mmol) se adicionaron y la reacción se desgasificó con argón y se calentó a 85°C por 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de acetato de etilo-hexano 1:1, se lavó con 100 mL de ácido clorhídrico 0.1 N y 2 x 100 mL de salmuera. Las capas orgánicas se recolectaron, parcialmente se concentraron a la mitad del volumen, se filtraron a través de 10 g de sílica gel, se lavaron con 50 mL de acetato de etilo y se concentraron *in vacuo*.

35

40 El aceite marrón resultante, que es el (3*R*,4*S*)-3-[*(3S*)-3-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-3-(4-fluorofenil)propil]-4-[2-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-fenilazetidin-2-ona se disolvió con (1*S*)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1,5-anhidro-1-(3-bromofenil)-D-glucitol en 4.0 mL de tolueno y 0.5 mL de etanol. Se adicionaron 0.150 mL de carbonato de potasio 4 N seguido por 7 mg de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0). La reacción total se desgasificó tres veces con argón luego se calentó a reflujo por 1.5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 25 mL de agua y se extrajo con hexano-acetato de etilo 1:1 (3 x 75 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de columna (12 g de sílica gel, 5% a 95% acetato de etilo-hexano) para proveer 41.6 mg (27%) del (1*S*)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1,5-anhidro-1-(3’-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-yl}bifenil-3-il)-D-glucitol como un aceite claro.

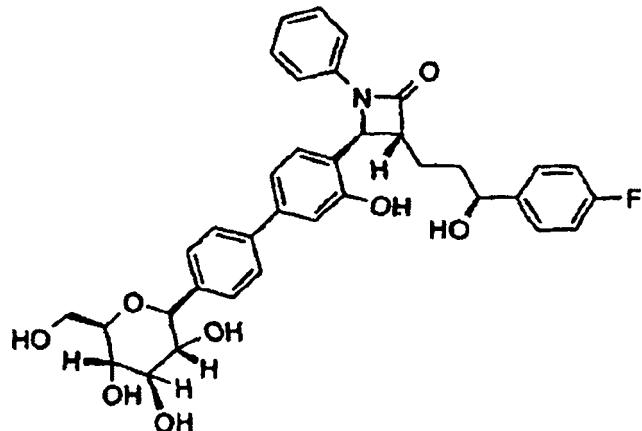
45 50 Este material inmediatamente se disolvió en 0.80 mL de metanol y 0.80 mL de trietilamina seguido por la adición gota a gota de agua (2.3 mL). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente por 24 h, se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (3 x 100 mL), se secó con sulfato de sodio, y se concentró *in vacuo* para proveer el (1*S*)-1,5-anhidro-1-(3’-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-yl}bifenil-3-il)-D-glucitol.

55 60 La desprotección final se logró disolviendo el (1*S*)-1,5-anhidro-1-(3’-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-[*ter*-butil(dimethylsilyl)oxy]-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-yl}bifenil-4-il)-D-glucitol en 5 mL de acetonitrilo, y adicionando 2.5 mL de ácido fluorhídrico al 48%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h, se neutralizó con 70 mL de hidróxido de sodio 1 N y 50 mL de solución reguladora de fosfato de sodio 1 M pH 7.4, se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 25 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La muestra cruda se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer 7.9 mg (74%) del deseado (1*S*)-1,5-anhidro-1-(4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-yl}-3’-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol como un sólido de color blanco; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (dd, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.34-7.21 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 5H), 5.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 3.90 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H) 3.41 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 612.6

Ejemplo 66

(*S*)-1,5-Anhidro-1-(4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3’-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol

5



10

15

20

25

30

Se obtuvo de manera similar al Ejemplo 65, pero utilizando (*S*)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(4-bromofenil)-D-glucitol en lugar del (*S*)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1,5-anhidro-1-(3-bromofenil)-D-glucitol. (*S*)-1,5-Anhidro-1-(4’-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3’-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol (20% de producción, sólido de color blanco). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (dd, J= 8.1 Hz, 4H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.05-6.97 (m, 4H), 5.15 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.16 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 612.6

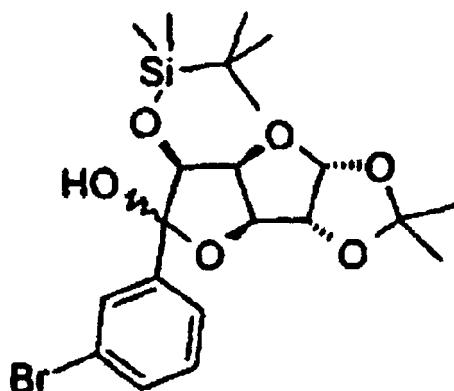
Ejemplo 67

(2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-*O*-ter-Butyldimethylsilyl-2,3,6,7-tetrahidroxi-6,7-*O*-isopropilideno-1,5-dioxa-2-(3-bromofenil)-biciclo[3.3.0]octano

40

45

50



55

60

65

Se adicionó el *n*-Butillitio (31.5 mL, 41.0 mmol, hexano 1.3 M) vía embudo de adición al 1,3-dibromobenceno (9.64 g, 41.0 mmol, 4.94 mL) disuelto en tetrahidrofurano anhídrico (30 mL) a -78°C durante 30 min. El embudo de adición se enjuagó con tetrahidrofurano anhídrico (15 mL) y la reacción se dejó en agitación por 30 min a -78°C. A esta solución se le adicionó 5-*O*-ter-butildimethylsilyl-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-glucuronolactona (4.5 g, 13.6 mmol) [preparada de acuerdo con la Asimetría de Tetrahedro 7:9, 2761, (1996)] disuelta en 30 mL de tetrahidrofurano anhídrico a -78°C y la reacción se agitó por 2 h. La reacción se apagó por la adición de cloruro de amonio saturado (20 mL) seguido por calentamiento a temperatura ambiente. La reacción se vertió en acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (diétil éter-hexano 1:1) para proveer una mezcla diastereomérica de (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-*O*-ter-butildimethylsilyl-2,3,6,7-tetrahidroxi-6,7-*O*-isopropilideno-1,5-dioxa-2-(3-bromofenil)-biciclo[3.3.0]octano (4.77 g, 72% de producción) como un aceite viscoso incoloro. R_f 0.51 (hexano-acetato de etilo 3:1)

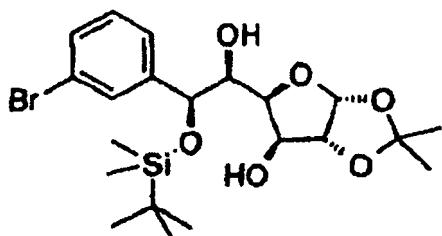
Ejemplo 68

(6*S*)-6-*C*-(3-Bromofenil)-6-*O*-[ter-butil(dimetil)silil]-1,2-*O*-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa

5

10

15



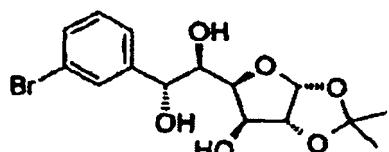
30

Ejemplo 69

(6*R*)-6-*C*-(3-Bromofenil)-1,2-*O*-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa

35

40



45

50

55

Se adicionó tetrabutilamonio fluoruro (1 M en tetrahidrofurano, 3.14 mL) gota a gota a (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-*O*-ter-butildimetilsilil-2,3,6,7-tetrahidroxi-6,7-*O*-isopropilideno-1,5-dioxa-2-(3-bromofenil)-biciclo[3.3.0]octano (1.53 g, 3.14 mmol) y ácido acético glaciar (188.4 mg, 3.14 mmol, 180 μL) en tetrahidrofurano anhídrico (30 mL) a 0°C. La reacción se agitó por 30 min a 0°C luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó 30 min adicionales. El análisis de TLC (hexano-acetato de etilo 3:1) indicó luego que la materia prima se había consumido completamente. La reacción se vertió en acetato de etilo (30 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y salmuera (2x10 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (35 g, isocrático 40% acetato de etilo-hexano) para proveer el (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-2,3,6,7-tetrahidroxi-6,7-*O*-isopropilideno-1,5-dioxa-2-(3-bromofenil)-biciclo[3.3.0]octano (1.146 g, 98% de producción) como un sólido de color blanco; R_f 0.18 (3:1 hexano-acetato de etilo)

60

65

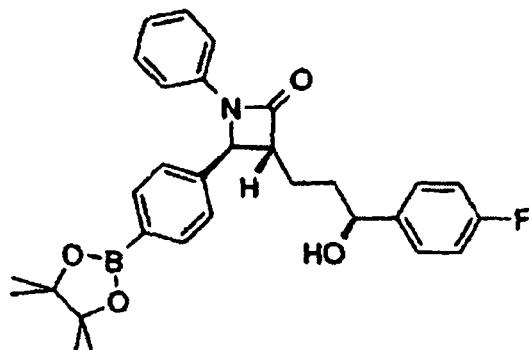
Se adicionó borohidruro de sodio (116 mg, 3.1 mmol) al (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-2,3,6,7-tetrahidroxi-6,7-*O*-isopropilideno-1,5-dioxa-2-(3-bromofenil)-biciclo[3.3.0]octano (1.15 g, 3.1 mmol) disuelto en etanol absoluto (5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo:hexano 2:1) indicó que todos los lactoles iniciales se han consumido. 1 mL de solución saturada de cloruro de amonio se adicionó y la reacción se agitó hasta que la efervescencia cesó. La reacción se vertió en acetato de etilo (30 mL) y agua (10 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (acetato de etilo-hexano 2:1 para el primer diastereómero luego 100% de acetato de etilo) para proveer el (6*R*)-6-*C*-(3-bromofenil)-1,2-*O*-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa (511 mg, 89% de producción) como un sólido de color blanco; mp 172-173°C; R_f 0.19 (acetato de etilo-hexano 2:1); ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.62-7.61 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm

Ejemplo 70

*(3R,4S)-3-[(3*S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]azetidin-2-ona*

5

10



15

20

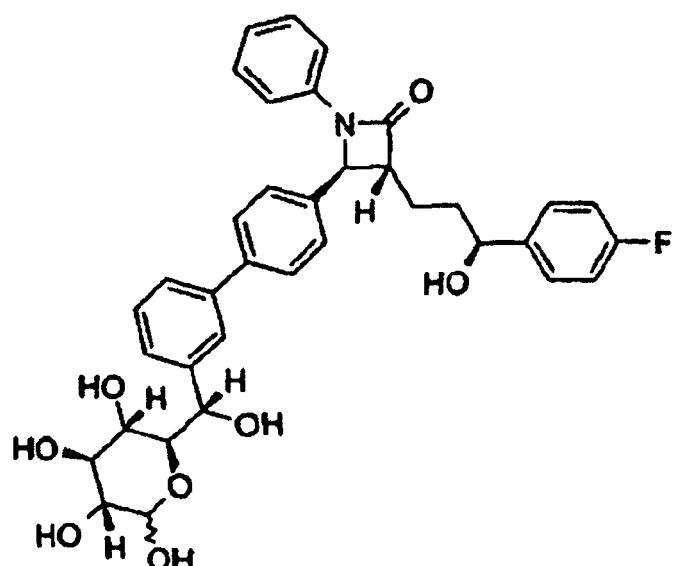
(3*R*,4*S*)-4-(4-Bromofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (45.1 mg, 0.10 mmol), bis(pinacolato)diboron (27.7 mg, 0.11 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paladio(II) aducto de diclorometano (2.4 mg, 0.003 mmol), y acetato de potasio (29.7 mg, 0.30 mmol) se disolvieron en dimetil sulfóxido anhidro (600 μ L). El recipiente se evacuo y enjuagó con argón tres veces luego se selló y calentó a 80°C por 16 h. El análisis LCMS indicó que algo de materia prima permanece así que una alícuota adicional del catalizador y del bis(pinacolato)diboron se adicionó, la solución se desgasificó y el calentamiento continuo por 2 h. La reacción se diluyó en diclorometano (30 mL) y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó 2x10 mL con agua. Las capas acuosas combinadas se lavaron, se extrajeron otra vez con 3x10 mL diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto se purificó por cromatografía (12 g silice gel, 20-50% acetato de etilo-hexano) para proveer el (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil]azetidin-2-ona (41.9 mg, 85% de producción) como una espuma de color amarillento; R_f (hexano-acetato de etilo 1:1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 9 H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J = 7.7, 2.5$, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.33 (s, 12H) ppm

Ejemplo 71

*(6*S*)-6-C-(4'-(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-yl)bifenil-3-il)-D-glucopiranosa*

45

50



55

60

65

El (*3R,4S*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]azetidin-2-ona (26.8 mg, 0.05 mmol), (*6S*)-6-C-(3-bromofenil)-6-O-[*ter*-butil(dimetil)silil]-1,2-O-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa (18.1 mg, 0.04 mmol), y carbonato de potasio (40 mL, 4 N acuoso) se disolvieron en tolueno:etanol 1:1 (volumen total 1 mL). La solución se desgasificó evacuando el recipiente y se purgó con argón tres veces.

5 Se adicionó el tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (2.2 mg, 0.002 mmol) y la solución se desgasificó dos veces. La reacción se calentó a 85°C por 1 h. Los análisis LCMS y TLC (hexano-acetato de etilo 1:1) indicaron el consumo del glucósido inicial. La reacción se diluyó en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron, se extrajeron nuevamente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron *in vacuo* y purificaron por cromatografía (12 g silice gel, 20-50% acetato de etilo-hexano) para proveer el (*6S*)-6-O-[*ter*-butil(dimetil)silil]-6-C-(4'-{(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)-1,2-O-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa (13.5 mg, 45% de producción) como una espuma de color blanco; *R*_f 0.23 (hexano-acetato de etilo 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.22 (m, 13H), 7.07-6.98 (m, 4H), 5.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), -0.09 (s, 3 H) ppm

10

15

El (*6S*)-6-O-[*ter*-Butil(dimetil)silil]-6-C-(4'-{(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)-1,2-O-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa (13.5 mg, 0.017 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) en un tubo de centrífuga de polipropileno. Se le adicionó ácido fluorhídrico al 48% (500 μ L) a temperatura ambiente y la reacción se agitó por 16 h monitoreando por LCMS. En la terminación, 1 equivalente de carbonato de sodio sólido (1.27 g, 12 mmol) se adicionó y suficiente agua para disolver el sólido. La reacción se diluyó en acetato de etilo (20 mL) y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de sodio saturado (2x10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C 18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el (*6S*)-6-C-(4'-{(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)-D-glucopiranosa (5.5 mg, 51%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.48-7.21 (m, 12H), 7.08-6.98 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1.4H), 4.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.6H), 4.00 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 9.6 Hz, 0.6H), 3.76-3.56 (m, 3.23-3.10 (m, 1.5H), 2.01-1.90 (m, 4H) ppm; MS [M+H]⁺ 630.0

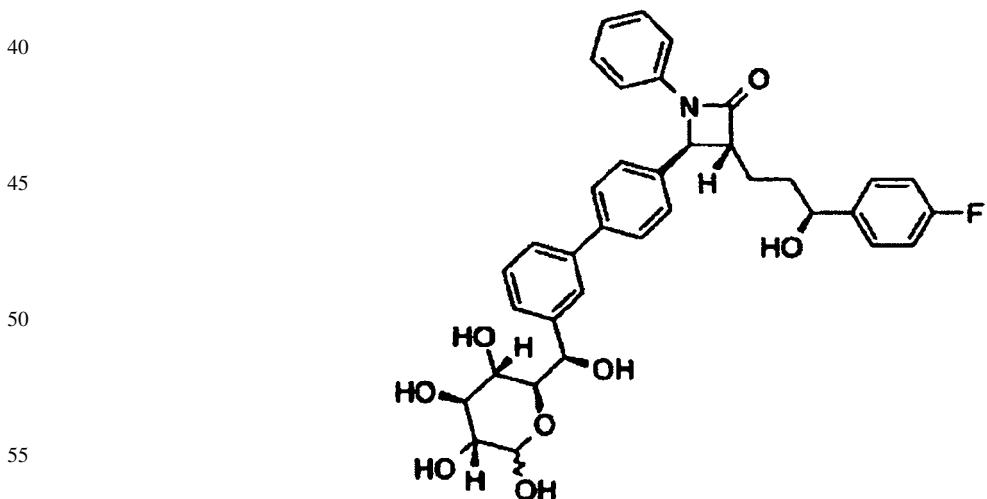
20

25

30

Ejemplo 72

35 (*6R*)-6-C-(4'-{(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)-D-glucopiranosa



60 Se obtuvo de manera similar al Ejemplo 71 pero utilizando como materias primas los productos de los Ejemplos 68 y 70. (*6R*)-6-C-(4'-{(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)-D-glucopiranosa (2.4 mg, 53% de producción); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/0.1% CD₃OD) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.49-7.23 (m, 12H), 7.08-6.98 (m, 3H), 5.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.6H), 4.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 4H) ppm; MS [M+H]⁺ 630.0

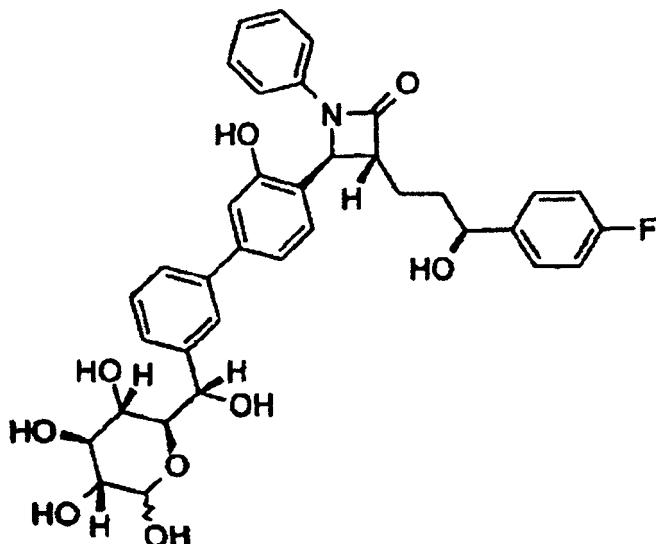
65

Ejemplo 73

(6S)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(3R,4S)-3-[(3S)-3-{{[ter-Butil(dimethyl)silil]oxy}-3-(4-fluorophenyl)propyl}-4-[2-{{[ter-butyl(dimethyl)silil]oxy}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)phenyl]-1-fenilazetidin-2-ona (53.0 mg, 0.07 mmol), (6S)-6-C-(3-bromofenil)-6-O-[ter-butyl(dimethyl)silil]-1,2-O-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa (24.1 mg, 0.05 mmol), y potasio carbonato (50 μ L, solución acuosa 4 N) se disolvieron en tolueno:etanol 1:1 (volumen total 1 mL). La solución se desgasificó evacuando el recipiente y se purgó con argón tres veces. Se adicionó el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (4.0 mg, 0.003 mmol) y la solución se desgasificó dos veces. La reacción se calentó a 85°C por 1 h. Los análisis LCMS y TLC (hexano-acetato de etilo 1:1) indicaron el consumo del glucósido inicial. La reacción se diluyó en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron, se extrajeron nuevamente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron, concentraron *in vacuo*, y se purificaron por cromatografía (12 g silice gel, acetato de etilo-hexano 5-50%) para proveer el (6S)-6-O-[ter-butyl(dimethyl)silil]-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-{{[ter-butyl(dimethyl)silil]oxy}-3-(4-fluorophenyl)propyl}-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-1,2-O-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa (10.5 mg, 20% de producción) como una espuma de color blanco; 1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.18 (m, 13H), 7.05-6.93 (m, 3H), 5.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.56 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), -0.16 (s, 3H) ppm

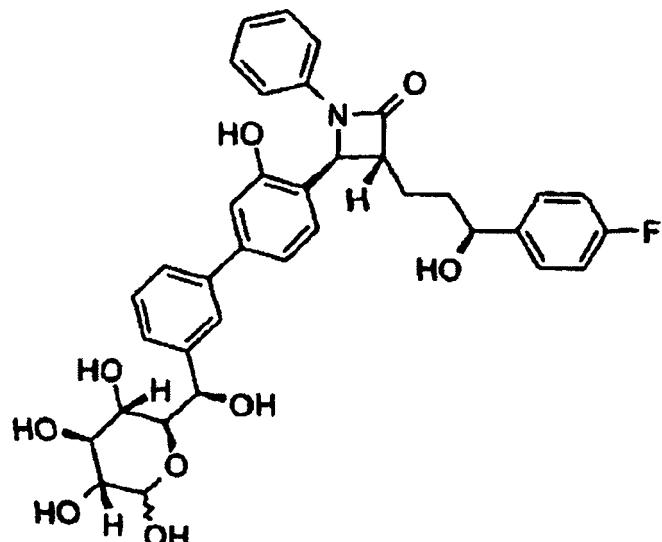
(6S)-6-O-[ter-Butil(dimethyl)silil]-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-{{[ter-butyl(dimethyl)silil]oxy}-3-(4-fluorophenyl)propyl}-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-1,2-O-(1-metiletilideno)- α -D-glucofuranosa se disolvió en acetonitrilo (5 mL) en un tubo de centrífuga de polipropileno. Se adicionó ácido fluorhídrico al 48% (750 μ L) a temperatura ambiente y la reacción se agitó por 16 h monitoreando el progreso por LCMS. En la terminación, 1 equivalente de carbonato de sodio sólido (1.91 g, 18 mmol) se adicionó y suficiente agua para disolver el sólido. La reacción se diluyó en acetato de etilo (20 mL) y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de sodio saturado (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C 18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el (6S)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-{{(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hidroxipropyl}-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa (17.8 mg); 1 H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.52-6.83 (m, 16H), 5.05-5.00 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 627.8

Ejemplo 74

(*6R*)-6-*C*-(4'-(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il]-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa

5

10



15

20

25

Se obtuvo de manera similar al Ejemplo 73. Se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el (*6R*)-6-*C*-(4'-(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il]-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa (4.1 mg, 70% de producción); ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.55-6.90 (m, 16H), 5.08-2.06 (m, 1H), 5.01-5.00 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] $^+$ 627.8

35

Ejemplo 75

(*6S*)-6-*C*-(4'-(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol

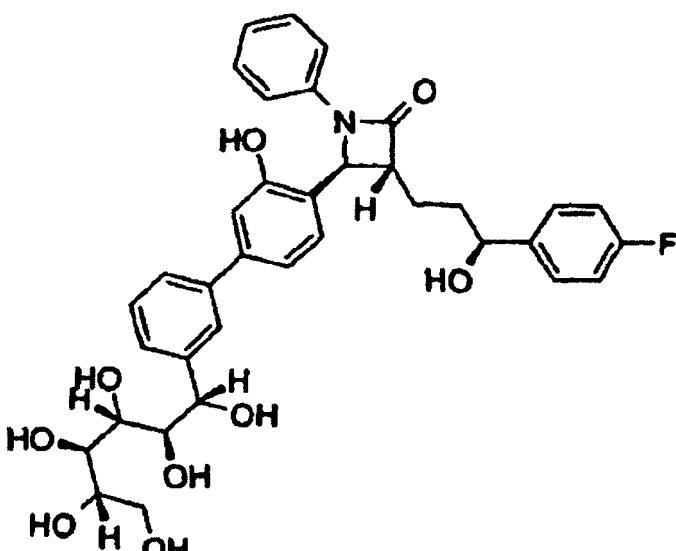
40

45

50

55

60



65

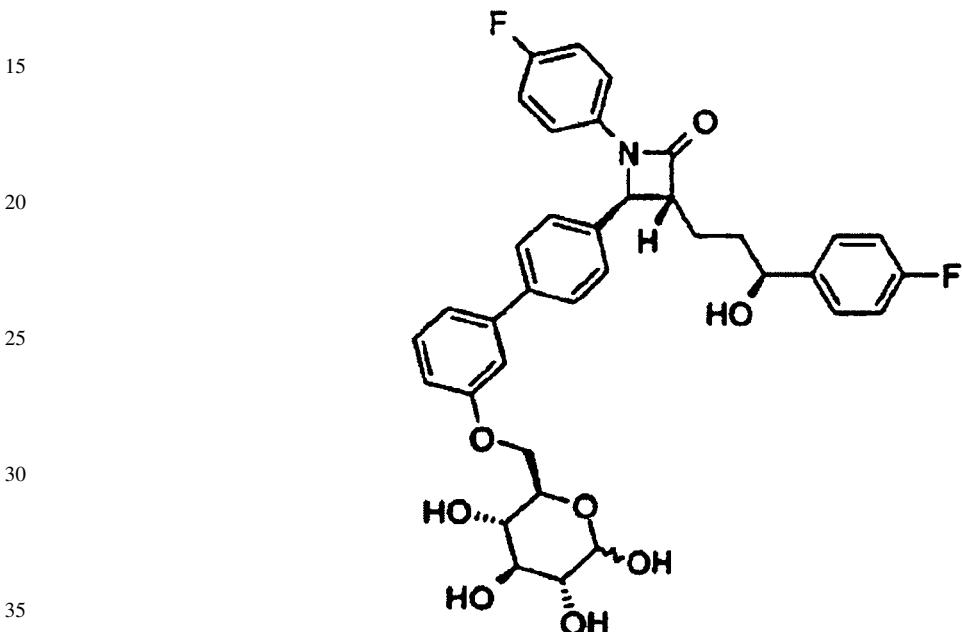
(*6S*)-6-*C*-(4'-(*2S,3R*)-3-[*(3S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il]-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa (7.1 mg, 0.01 mmol) se disolvió en acetonitrilo-agua 80:20 (1 mL). Se adicionó borohidruro de sodio (0.4 mg, 0.01 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó por 30 min monitoreando por LCMS. En la terminación, la reacción se diluyó con acetonitrilo:agua 80:20 (3 mL) luego se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio de 0.45 μm Whatman y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el (*6S*)-6-*C*-(4'-

{(2S,3R)-3-[{(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol (1.4 mg, 22% de producción). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.37-6.89 (m, 16H), 5.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 6H), 2.01-1.82 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] $^+$ 629.8

5

Ejemplo 76

10 *6-O-{(2S,3R)-1-(4-Fluorofenil)-3-[{(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il)-D-glucopiranosa*



40 El dietilazodicarboxilato (192.4 mg, 1.11 mmol, 172 μL) se adicionó gota a gota a 0°C a 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosa (350.0 mg, 1.01 mmol), 3-bromofenol (174.0 mg, 1.11 mmol), y trifenilfosfina (115.0 mg, 0.44 mmol) disuelto en tetrahidrofurano seco (2 mL). La reacción se agitó por 16 h calentando a temperatura ambiente. La reacción se diluyó en dietil éter (30 mL) y se lavó con bisulfato de sodio 5% (2 x 10 mL). La solución orgánica separada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía (20% de acetato de etilo-diclorometano) para proveer el 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-6-*O*-(3-bromofenil)-(β -D-glucopiranosa (357 mg, 71% de producción)

45 Se adicionó la trietilamina (1 mL) a temperatura ambiente a 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-6-*O*-(3-bromofenil)- β -D-glucopiranosa (200 mg, 0.40 mmol) se disolvió en metanol-agua 5:1 (6 mL). El progreso de la reacción se monitoreó por LCMS y TLC (20% de acetato de etilo-diclorometano). En la terminación, los solventes se eliminaron *in vacuo* para proveer la 6-*O*-(3-bromofenil)- β -D-glucopiranosa que se continuó sin una purificación adicional.

50 Se adicionó el *tert*-Butildimethylsilyl trifluorometanosulfonato (442 mg, 1.67 mmol, 383 mL) gota a gota a 0°C a 6-*O*-(3-bromofenil)- β -D-glucopiranosa y 4-dimetilaminopiridina (219 mg, 1.79 mmol) se disolvió en diclorometano (3 mL). La reacción se agitó por 16 h calentando a temperatura ambiente. La reacción se diluyó en diclorometano (30 mL) y se lavaron con 5% de bisulfato de sodio (2x10 mL). La solución orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía (acetato de etilo:hexano 50%) para proveer una 6-*O*-(3-bromofenil)- β -D-glucopiranosa bis-*O*-[*tert*-butil(dimethyl)silyl]éter (98.9 mg, 44% de producción); $R_f = 0.14$ (acetato de etilo-hexano 50%).

55 El (3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorofenil)-3-[{(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametilil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]azetidin-2-ona (141.5 mg, 0.27 mmol), 6-*O*-(3-bromofenil)- β -D-glucopiranosa bis-*O*-[*tert*-butil(dimethyl)silyl] éter (98.9 mg, 0.18 mmol), y carbonato de potasio (175 mL, solución acuosa 2 M) se disolvieron en tolueno-etanol 1:1 (volumen total 1 mL). La solución se desgasificó evacuando el recipiente y se purgó con argón tres veces. Se adicionó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (10.0 mg, 0.009 mmol) y la solución se desgasificó dos veces. La reacción se calentó a 85°C por 1 h. Los análisis LCMS y TLC (hexano-acetato de etilo 1:1) indicaron el consumo del glucósido inicial. La reacción se diluyó en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron, se extrajeron nuevamente con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron *in vacuo* y se purificaron por cromatografía (12 g silicea

gel, 50% de acetato de etilo-hexano) para proveer el 6-O-(4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- β -D-glucopiranosa bis-O-[ter-butil(dimetil)silil]éter (113 mg, 74% de producción). 1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.10 (m, 8H), 7.01-6.80 (m, 6H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 6H), 0.13 (s, 6H) ppm

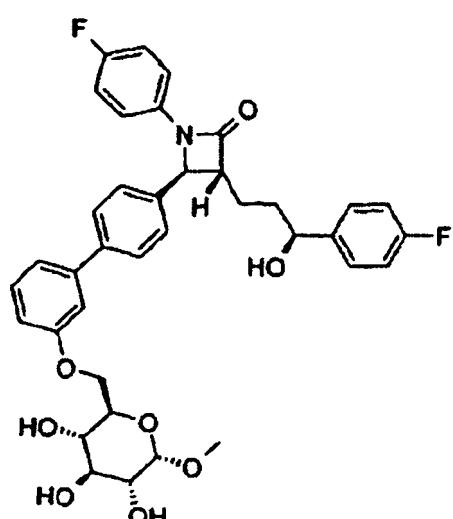
El 6-O-(4'-(2S,3R)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- α -D-glucopiranosa bis-O-[ter-butil(dimetil)silil]éter (82.3 mg, 0.09 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) en un tubo de centrífuga de polipropileno. Se adicionó ácido fluorhídrico al 48% (1 mL) a temperatura ambiente y la reacción se monitoreó por LCMS. En la terminación, 1 equivalente de carbonato de sodio sólido (2.54 g, 24 mmol) se adicionó y suficiente agua para disolver el sólido. La reacción se diluyó en acetato de etilo (20 mL) y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de sodio saturado (2x10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) para proveer el 6-O-(4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- α -D-glucopiranosa (54.3 mg, 89% de producción). 1 H NMR (300 MHz, CDCl₃/1% CD₃OD) δ 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 5H), 5.23 (d, J = 3.9 Hz, 0.6H), 4.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.1 Hz, 0.4H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 630.0

Ejemplo 77

Metil 6-O-(4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- α -D-glucopiranosida

30

35



40

45

50

Se adicionó dietilazodicarboxilato (76.2 mg, 0.44 mmol, 68 μ L) gota a gota al metil 2,3,4-tri-*O*-bencil- α -D-glucopiranosida (184.8 mg, 0.40 mmol), 3-bromofenol (72.3 mg, 0.42 mmol), y trifenilfosfina (115.0 mg, 0.44 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano seco (2 mL) a 0°C. La reacción se agitó por 16 h calentando a temperatura ambiente. La reacción se diluyó en diclorometano (30 mL) y se lavaron con 5% de bisulfato de sodio (2x10 mL). La solución orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía (20% acetato de etilo-diclorometano) para proveer el metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-*O*-(3-bromofenil)- α -D-glucopiranosida (216 mg, 87% de producción)

(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]azetidin-2-ona (64.1 mg, 0.12 mmol), metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-*O*-(3-bromofenil)-D-glucopiranosida (54.6 mg, 0.09 mmol), y carbonato de potasio (88 mL, solución acuosa 2 M) se disolvieron en tolueno:etanol 1:1 (volumen total 1 mL). La solución se desgasificó evacuando el recipiente y se purgó con argón tres veces. Se adicionó el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (5.1 mg, 0.004 mmol) y la solución se desgasificó dos veces. La reacción se calentó a 85°C por 1 h. Los análisis LCMS y TLC (hexano-acetato de etilo 1:1) indicaron el consumo del glucósido inicial. La reacción se diluyó en acetato de etilo (30 mL) y se lavaron con agua (2 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas

ES 2 291 974 T3

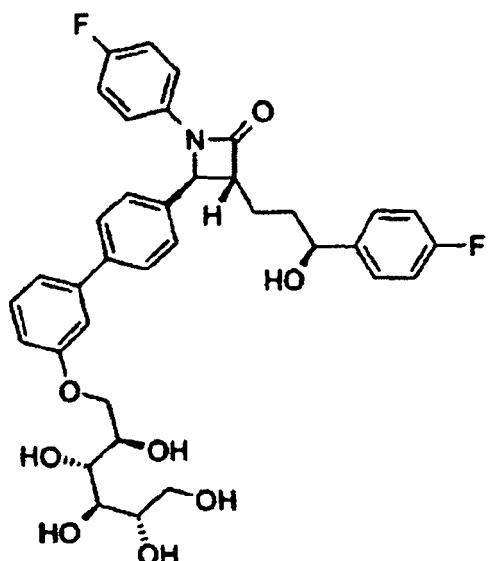
se lavaron, se extrajeron nuevamente con acetato de etilo (2x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron, concentraron *in vacuo* y se purificaron por cromatografía (12 g silice gel, 20% a 50% de acetato de etilo-hexano) para proveer el metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-*O*-(4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- α -D-glucopiranósida (70.0 mg, 85% de producción). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39-6.84 (m, 29H), 5.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 3H), 4.73-4.64 (m, 4H), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.08-4.1 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 4H) ppm

El Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-*O*-(4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- α -D-glucopiranósida (70 mg, 0.08 mmol) se disolvió en etanol absoluto (3 mL). 10% Pd/C (húmedo, 14% peso/peso) se adicionó y el recipiente se selló. La solución se desgasificó por evacuación y se purgó con hidrógeno gaseoso a presión de balón. La reacción se monitoreó por TLC (hexano-acetato de etilo 1:1). En la terminación, el catalizador se filtró pasándolo a través de un tapón de Celite® y lavando con etanol adicional. El filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) proporcionando el metil 6-*O*-(4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)- α -D-glucopiranósida (18.1 mg, 36% de producción); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/1% CD₃OD) δ 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 5H), 4.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.74-3.45 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 644.0

Ejemplo 78

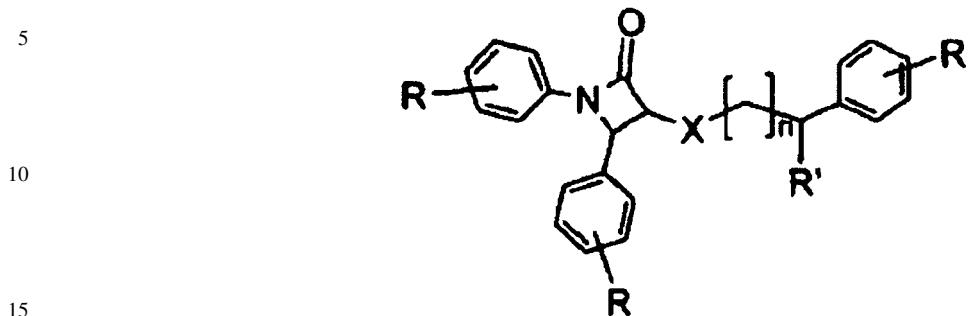
*6-O-(4'-(2*S,3R*)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glucitol*

30



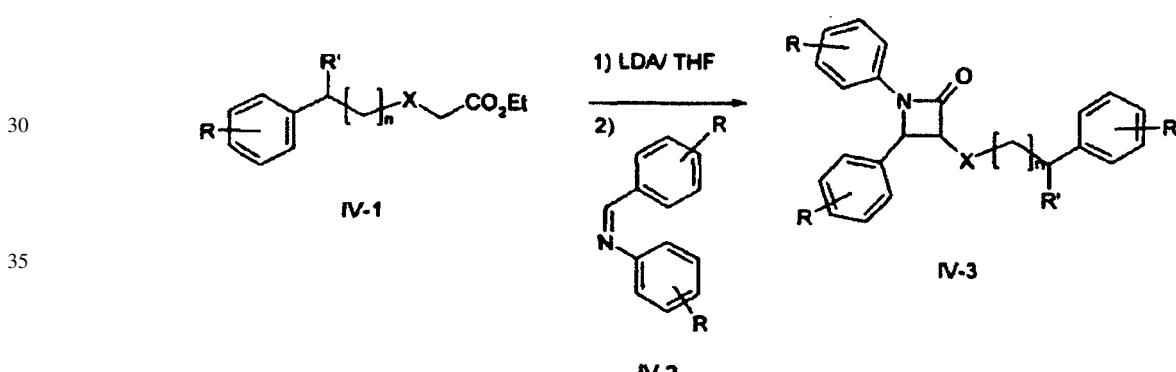
Se adicionó borohidruro de sodio (1.6 mg, 0.04 mmol) a 6-*O*-(4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glucopiranosa (26.3 mg, 0.04 mmol) disuelta en acetonitrilo-agua 80:20 (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 10 min a temperatura ambiente monitoreando por LCMS. En la terminación, la reacción se diluyó con acetonitrilo:agua 50:50 (3 mL) y se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio 0.45 mM Whatman luego se purificó por HPLC preparativa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 95% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) proporcionando el 6-*O*-(4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glucitol (21.2 mg, 80% de producción). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/1% CD₃OD) δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 7H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 5H), 4.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 19-4.14 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 4H) ppm; MS [M+HCO₂]⁺ 694.0

Esquema IV



20 Se ilustra en el Esquema IV el método general para la preparación de los inhibidores de la absorción del colesterol de la fórmula general IV-3. Las iminas IV-2 se producen por reflujo de las anilinas con los apropiados aldehídos en isopropanol. La condensación de la imina IV-2 con el éster enolato del compuesto IV-1 ofrece la azetidinona IV-3. En el caso donde X es azufre, un equivalente de un apropiado agente de oxidación tales como MCPBA se pueden utilizar para convertir al sulfóxido, dos equivalentes se pueden utilizar para sintetizar la sulfona. Donde X es nitrógeno, un equivalente de un apropiado agente de oxidación puede ser utilizado para convertir la amina secundaria a una hidroxilamina (siguiendo con la desprotección).

25



Los siguientes ejemplos también se prepararon de acuerdo con los métodos descritos arriba:

45 Ejemplo 81

(3R,4S)-4-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

50 Ejemplo 82

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]azetidin-2-ona

55 Ejemplo 83

(3R,4S)-4-[3'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

60 Ejemplo 84

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-vinilbifenil-4-il)azetidin-2-ona

65 Ejemplo 85

4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il]-5-metoxibifenil-2-carbal-dehído

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 86

(*3R,4S*)-4-(3'-aminobifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

5 Ejemplo 87

(*3R,4S*)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]aze-

10 tidin-2-ona

Ejemplo 88

Ácido (4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-4-il)acético

15

Ejemplo 89

Metil 4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-4-carboxilato

20

Ejemplo 90

(*3R,4S*)-4-(3',5'-dimetilbifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

25

Ejemplo 91

(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4-(2-naftil)fenil]azetidin-2-ona (NB Este ejemplo no forma parte de la invención)

Ejemplo 92

35 (*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona

Ejemplo 93

40 (*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-metilbifenil-4-il)azetidin-2-ona

Ejemplo 94

45 (*3R,4S*)-4-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

Ejemplo 95

50 4'-(2*S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il β-L-glucopiranosa

Ejemplo 96

55 (*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(2',3',4'-trimetoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

Ejemplo 97

60 (*3R,4S*)-4-(2',4'-dimetoxibifenil-4-yl). 1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

Ejemplo 98

65 (*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(2'-metilbifenil-4-il)azetidin-2-ona

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 99

4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-4-carbaldehido

5

Ejemplo 100

(3R,4S)-4-(3'-etoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

10

Ejemplo 101

(3R,4S)-4-(4'-etoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

15

Ejemplo 102

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-hidroxi-3'-metoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

20

Ejemplo 103

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-propoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

25

Ejemplo 104

4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}-5-hidroxibifenil-2-carbaldehido

30

Ejemplo 105

(3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-isopropoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

35

Ejemplo 106

Ácido 4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}-4-hidroxibifenil-3-carboxílico

Ejemplo 107

(3R,4S)-4-(3',5'-dimetoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

Ejemplo 108

(3R,4S)-4-(2',4'-dihidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

Ejemplo 109

(3R,4S)-4-(3'-butoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

Ejemplo 110

Ácido 4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3-hidroxibifenil-4-carboxílico

Ejemplo 111

(3R,4S)-4-(3'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona

ES 2 291 974 T3

- Ejemplo 112
(*3R,4S*)-4-(3'-fluoro-5'-hidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona
- Ejemplo 113
(*IS*)-1,5-anhidro-1-(4'-(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)-L-glucitol
- Ejemplo 114
(*3R,4S*)-4-(3',5'-dihidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona
- Ejemplo 115
Ácido (4'-(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)borónicoco
- Ejemplo 116
(*IR*)-1,5-anhidro-1-(4'-(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-4-il)-L-glucitol
- Ejemplo 117
2,6-anhidro-1-deoxi-1-(4'-(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glycero-D-gulo-heptitol
- Ejemplo 118
Ácido 4'-(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidirí-2-il)bifenil-3-sulfónico
- Ejemplo 119
(*3R,4S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-mercaptobifenil-4-il)azetidin-2-ona
- Ejemplo 120
4'-(*2S,3R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)-N,N,N-trimetilbifenil-3-aminio
- Ejemplo 121
(*3R,4S*)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona
- Ejemplo 122
Ácido (4'-(*2S,3R*)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)fosfónico
- Ejemplo 123
(*3R,4S*)-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3-hidroxi-3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1-fenilazetidin-2-ona

ES 2 291 974 T3

Ejemplo 124

(3R,4S)-1-bifenil-4-il-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona

5

Ejemplo 125

(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona

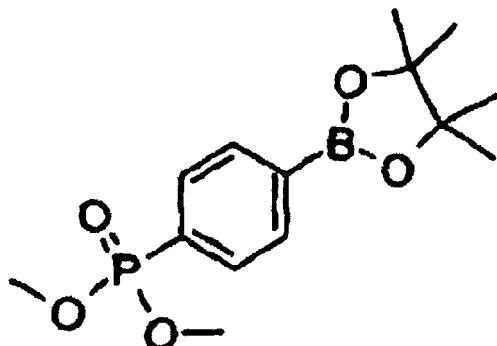
10

Ejemplo 126

Dimetil [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato

15

20



25

30

preparado de manera parecida al dimetil [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato (Ejemplo 60) iniciando con 4-clorofenol en lugar del 3-clorofenol. El producto dimetil [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato se obtuvo como un aceite de color amarillo leve (90%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.34 (s, 12 H) ppm; MS [M+H] 312, [2M+H] 625.

35

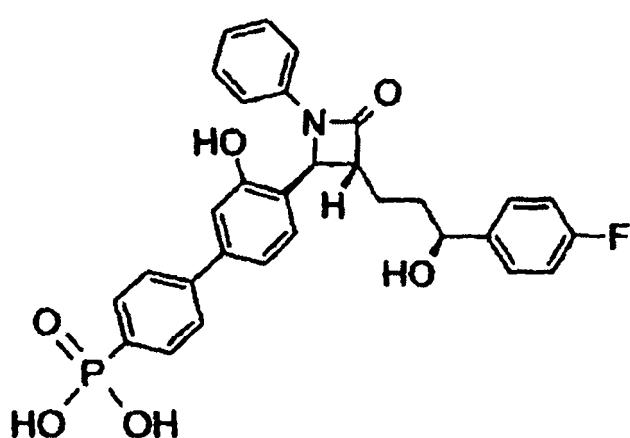
Ejemplo 127

*Ácido (4'-(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il]-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico*

40

45

50



55

60

65

preparado de manera parecida al Ejemplo 61 utilizando el dimetil [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]fosfonato (Ejemplo 126) en el esquema de la reacción en lugar del dimetil [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)fenil]fosfonato (Ejemplo 60). La purificación final por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm, 30% a 59% acetonitrilo-0.1% ácido trifluoroacético en agua) proporcionó el ácido (4'-(2S,3R)-3-[*(3S*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico como un polvo de color blanco (62%); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.8 (dd, *J* = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.4 (m, 14H), 5.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M-H]⁻ 546, [2M-H]⁻ 1093.

Ejemplo 128

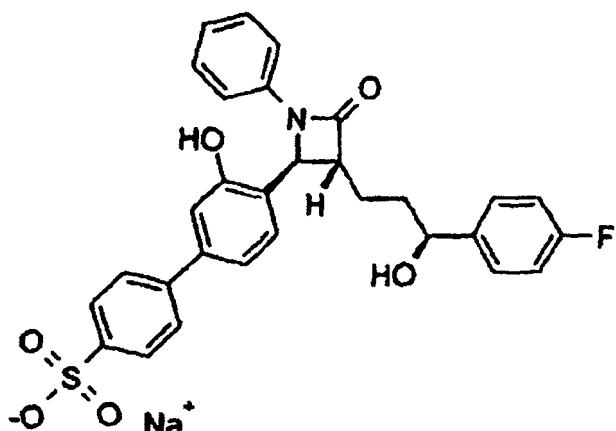
Sodio 4'-(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-sulfonato

15

20

25

30



35 Se disolvieron el 5-Bromo-2-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}fenil acetato (850 mg, 1.36 mmol) y el ácido 4-tioanisoleborónico (252 mg, 1.50 mmol) en dioxano (13.6 mL). El carbonato de cesio (882 mg, 2.71 mmol) y el bis (1-adamantilamina) paladio (0) sólido (113 mg, 0.21 mmol) se adicionaron y el recipiente se purgó con vacío/nitrógeno (3x). La reacción se agitó vigorosamente por 4 h a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió y se hizo reaccionar con anhídrido acético (0.70 mL, 7.3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (185.6 mg, 1.52 mmol). Después de 15 min, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1.0 N (60 mL), se extrajo con acetato de etilo-hexano 1:1 (60 mL), se lavaron con salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía (40 g silice gel, 5% a 50% acetato de etilo-hexano) para proveer el 4-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-4'-(metiltio)bifenil-3-il acetato (478 mg, 52% de producción) como una espuma de color blanco; R_f 0.41 (1:4 acetato de etilo-hexano).

50 4-{(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*-3-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-3-(4-fluorofenil)propil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-4'-(metiltio)bifenil-3-il acetato (478 mg, 0.713 mmol) se disolvió en diclorometano (20 mL) y se enfrió a 0°C. El ácido 3-clorobencenocarbono-peroxoico (134.5 mg, 0.779 mmol) se adicionó en porciones mientras se monitoreaba por TLC y LCMS para producir el arilsulfóxido. Una vez la adición se completó la reacción se vertió en un cuarto de solución saturada de bicarbonato de sodio (60 mL), se extrajo con diclorometano (60 mL) y acetato de etilo (60 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se efectuó la reconfiguración Pummerer por la adición del anhídrido trifluoroacético (250 mL, 372 mg, 1.77 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 8.5 h y luego se concentró con tolueno y se diluyó con una solución de metanol desgasificado (3.0 mL), trietilamina (3.0 mL) y agua (1.0 mL). Después de 2.75 h la solución amarilla dorada se concentró, se transfirió en un tubo de polipropileno Falcon® con acetonitrilo (10.0 mL) y se diluyó con ácido fluorhídrico al 48% (1.0 mL). La reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente y luego se vertió en fosfato de potasio 0.5M (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (60 mL), se lavaron con agua (60 mL) y salmuera (60 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (40 g silice gel, 10% a 100% acetato de etilo-hexano) para proveer una mezcla de compuestos (algunas impurezas y material deseado oxidado). El residuo se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

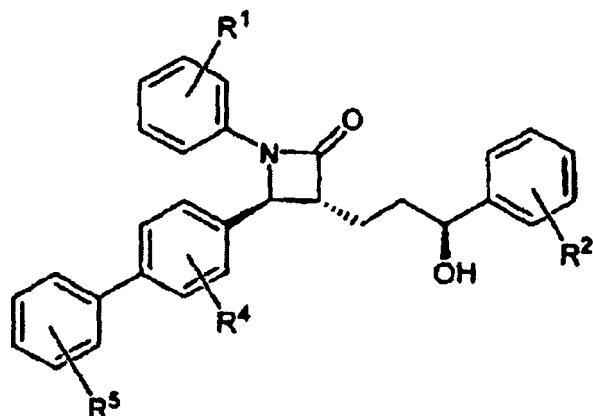
65 El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se adicionó gota a gota a una solución del ácido 3-clorobencenocarbono-peroxoico (489 mg, 2.83 mmol) en diclorometano (10 mL). El diclorometano (5 mL) se utilizó para ayudar a la transferencia del material y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. La reacción se apagó por adición de trietilamina (4 mL), se concentró, se disolvió en metanol, se filtró a través de un filtro de 0.45 μ Whatman®, se concentró nuevamente, se purificó por HPLC de fase reversa (columna Polaris C18-A 10 μ 250

x 21.2mm, 5% a 100% acetonitrilo-0.1% trietilamina en agua) y se trato con resina de intercambio iónico de sodio Dowex® para proveer el sodio 4'-(*(2S,3R)*-3-[*(3S)*-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il-3'-hidroxibifenil-4-sulfonato (249.0 mg, 57% de producción) como un sólido púrpura pálido leve; ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35-7.19 (m, 7H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 5.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 4H) ppm; MS [M-Na] 546.0

También dentro de la invención se describen los compuestos por la Tabla 3, junto con la Tabla 4 y la Fórmula VIII que se muestra abajo.

10

15



VIII

30

35

40

45

50

En estas modalidades, R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, F, CN, Cl, CH₃, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, CF₃, CF₂H, y CH₂F; R⁴ se selecciona de H, Cl, CH₃, OCH₃, OH, B(OH)₂, y SH; R⁵ se selecciona de OH, SO₃H, PO₃H₂, CH₂OH, COOH, CHO, D-glucitol, un compuesto de C-glisosil y un azúcar y solamente una sustitución de R se tolera en cualquier anillo aromático. Por ejemplo, donde R⁵ es -OH, todos los otros sustituyentes en el anillo aromático correspondiente son H. Por supuesto, donde un grupo R dado es un H (por ejemplo, R¹) todos los sustituyentes en el anillo aromático correspondiente también son H. En la Tabla 4 cuando la posición del sustituyente R⁴ se define como 3-, la sustitución ocurre en la posición orto al anillo azetidinona. En la Tabla 4 cuando la posición del sustituyente R⁴ se define como 2-, la sustitución ocurre en la posición meta al anillo azetidinona.

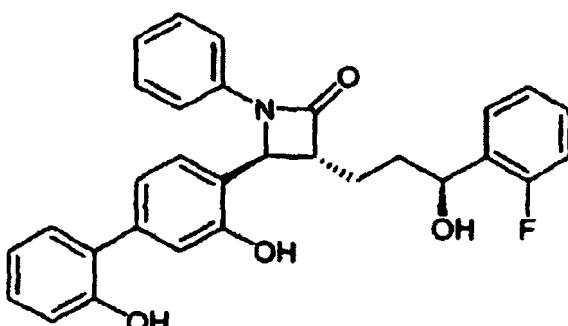
55

60

65

70

75



80

ES 2 291 974 T3

(*3R,4S*)-4-(2',3-dihidroxibifenil-4-il)-3-[*(3S*)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona

De modo semejante, la (*3R,4S*)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[*(3S*)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona se revela por el uso de los valores en la Tabla 3, la lista 1 para sustituir la Fórmula VIII de acuerdo con la Tabla 4, lista 2. Las Tablas 5-20 comprenden los compuestos revelados sustituyendo los sustituyentes enumerados en la Tabla 3 filas 1-16 en la Fórmula VIII de acuerdo con la colocación definida por cada lista en la Tabla 4. Se debe entender que los compuestos enumerados en las Tablas 5-20 solamente son un pequeño subconjunto de los compuestos descritos por la sustitución iterativa sistemática de los sustituyentes en cada lista de la Tabla 3 en la Fórmula genérica VIII de acuerdo con la colocación definida por cada lista de la Tabla 4.

10

15

TABLA 3

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fila	R1	R2	R4	R5
1	H	F	OH	OH
2	H	F	OH	D-glucitol
3	H	F	OH	SO ₃ H
4	H	F	OH	PO ₃ H ₂
5	H	H	OH	OH
6	H	H	OH	D-glucitol
7	H	H	OH	SO ₃ H
8	H	H	OH	PO ₃ H ₂
9	H	Cl	OH	OH
10	H	Cl	OH	D-glucitol
11	H	Cl	OH	SO ₃ H
12	H	Cl	OH	PO ₃ H ₂
13	F	H	OH	OH
14	F	H	OH	D-glucitol
15	F	H	OH	SO ₃ H
16	F	H	OH	PO ₃ H ₂
17	F	F	OH	OH
18	F	F	OH	D-glucitol
19	F	F	OH	SO ₃ H
20	F	F	OH	PO ₃ H ₂
21	F	Cl	OH	OH
22	F	Cl	OH	D-glucitol
23	F	Cl	OH	SO ₃ H
24	F	Cl	OH	PO ₃ H ₂
25	Cl	H	OH	OH
26	Cl	H	OH	D-glucitol

ES 2 291 974 T3

	27	Cl	H	OH	SO ₃ H
5	28	Cl	H	OH	PO ₃ H ₂
	29	Cl	F	OH	OH
	30	Cl	F	OH	D-glucitol
	31	Cl	F	OH	SO ₃ H
10	32	Cl	F	OH	PO ₃ H ₂
	33	Cl	Cl	OH	OH
	34	Cl	Cl	OH	D-glucitol
	35	Cl	Cl	OH	SO ₃ H
	36	Cl	Cl	OH	PO ₃ H ₂
15	37	H	H	H	OH
	38	H	H	H	D-glucitol
	39	H	H	H	SO ₃ H
	40	H	H	H	PO ₃ H ₂
20	41	H	H	H	CHO
	42	H	H	H	COOH
	43	H	H	H	CH ₂ OH
	44	H	H	H	azúcar
25	45	H	H	H	compuesto C-glicosil
	46	H	H	OH	CHO
	47	H	H	OH	COOH
	48	H	H	OH	CH ₂ OH
	49	H	H	OH	azúcar
30	50	H	H	OH	compuesto C-glicosil
	51	H	H	CH ₃	OH
	52	H	H	CH ₃	D-glucitol
	53	H	H	CH ₃	SO ₃ H
35	54	H	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
	55	H	H	CH ₃	CHO
	56	H	H	CH ₃	COOH
	57	H	H	CH ₃	CH ₂ OH
40	58	H	H	CH ₃	azúcar
	59	H	H	CH ₃	compuesto C-glicosil
	60	H	H	Cl	OH
	61	H	H	Cl	D-glucitol
45	62	H	H	Cl	SO ₃ H
	63	H	H	Cl	PO ₃ H ₂
	64	H	H	Cl	CHO
	65	H	H	Cl	COOH
	66	H	H	Cl	CH ₂ OH
50	67	H	H	Cl	azúcar
	68	H	H	Cl	compuesto C-glicosil
	69	H	H	B(OH) ₂	OH
	70	H	H	B(OH) ₂	D-glucitol
55	71	H	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
	72	H	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	73	H	H	B(OH) ₂	CHO
	74	H	H	B(OH) ₂	COOH
60	75	H	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	76	H	H	B(OH) ₂	azúcar
	77	H	H	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	78	H	H	SH	OH
	79	H	H	SH	D-glucitol
65	80	H	H	SH	SO ₃ H
	81	H	H	SH	PO ₃ H ₂

ES 2 291 974 T3

	82	H	H	SH	CHO
5	83	H	H	SH	COOH
	84	H	H	SH	CH ₂ OH
	85	H	H	SH	azúcar
10	86	H	H	SH	compuesto C-glicosil
	87	H	H	OCH ₃	OH
	88	H	H	OCH ₃	D-glucitol
	89	H	H	OCH ₃	SO ₃ H
15	90	H	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	91	H	H	OCH ₃	CHO
	92	H	H	OCH ₃	COOH
	93	H	H	OCH ₃	CH ₂ OH
20	94	H	H	OCH ₃	azúcar
	95	H	H	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	96	H	F	H	OH
	97	H	F	H	D-glucitol
	98	H	F	H	SO ₃ H
	99	H	F	H	PO ₃ H ₂
25	100	H	F	H	CHO
	101	H	F	H	COOH
	102	H	F	H	CH ₂ OH
	103	H	F	H	azúcar
30	104	H	F	H	compuesto C-glicosil
	105	H	F	OH	CHO
	106	H	F	OH	COOH
	107	H	F	OH	CH ₂ OH
35	108	H	F	OH	azúcar
	109	H	F	OH	compuesto C-glicosil
	110	H	F	CH ₃	OH
	111	H	F	CH ₃	D-glucitol
40	112	H	F	CH ₃	SO ₃ H
	113	H	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
	114	H	F	CH ₃	CHO
	115	H	F	CH ₃	COOH
45	116	H	F	CH ₃	CH ₂ OH
	117	H	F	CH ₃	azúcar
	118	H	F	CH ₃	compuesto C-glicosil
	119	H	F	Cl	OH
50	120	H	F	Cl	D-glucitol
	121	H	F	Cl	SO ₃ H
	122	H	F	Cl	PO ₃ H ₂
55	123	H	F	Cl	CHO
	124	H	F	Cl	COOH
	125	H	F	Cl	CH ₂ OH
	126	H	F	Cl	azúcar
60	127	H	F	Cl	compuesto C-glicosil
	128	H	F	B(OH) ₂	OH
	129	H	F	B(OH) ₂	D-glucitol
	130	H	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
65	131	H	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	132	H	F	B(OH) ₂	CHO
	133	H	F	B(OH) ₂	COOH
	134	H	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	135	H	F	B(OH) ₂	azúcar
	136	H	F	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil

ES 2 291 974 T3

	137	H	F	SH	OH
5	138	H	F	SH	D-glucitol
	139	H	F	SH	S0 ₃ H
	140	H	F	SH	PO ₃ H ₂
	141	H	F	SH	CHO
10	142	H	F	SH	COOH
	143	H	F	SH	CH ₂ OH
	144	H	F	SH	azúcar
	145	H	F	SH	compuesto C-glicosil
	146	H	F	SH	OH
15	147	H	F	OCH ₃	D-glucitol
	148	H	F	OCH ₃	S0 ₃ H
	149	H	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	150	H	F	OCH ₃	CHO
20	151	H	F	OCH ₃	COOH
	152	H	F	OCH ₃	CH ₂ OH
	153	H	F	OCH ₃	azúcar
	154	H	F	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	155	H	Cl	H	OH
25	156	H	Cl	H	D-glucitol
	157	H	Cl	H	S0 ₃ H
	158	H	Cl	H	PO ₃ H ₂
	159	H	Cl	H	CHO
30	160	H	Cl	H	COOH
	161	H	Cl	H	CH ₂ OH
	162	H	Cl	H	azúcar
	163	H	Cl	H	compuesto C-glicosil
35	164	H	Cl	OH	CHO
	165	H	Cl	OH	COOH
	166	H	Cl	OH	CH ₂ OH
	167	H	Cl	OH	Azúcar
40	168	H	Cl	OH	compuesto C-glicosil
	169	H	Cl	CH ₃	OH
	170	H	Cl	CH ₃	D-glucitol
	171	H	Cl	CH ₃	S0 ₃ H
	172	H	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
45	173	H	Cl	CH ₃	CHO
	174	H	Cl	CH ₃	COOH
	175	H	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
	176	H	Cl	CH ₃	Azúcar
50	177	H	Cl	CH ₃	compuesto C-glicosil
	178	H	Cl	Cl	OH
	179	H	Cl	Cl	D-glucitol
	180	H	Cl	Cl	S0 ₃ H
	181	H	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
55	182	H	Cl	Cl	CHO
	183	H	Cl	Cl	COOH
	184	H	Cl	Cl	CH ₂ OH
	185	H	Cl	Cl	Azúcar
60	186	H	Cl	Cl	compuesto C-glicosil
	187	H	Cl	B(OH) ₂	OH
	188	H	Cl	B(OH) ₂	D-glucitol
	189	H	Cl	B(OH) ₂	S0 ₃ H
	190	H	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
65	191	H	Cl	B(OH) ₂	CHO

ES 2 291 974 T3

	192	H	Cl	B(OH) ₂	COOH
5	193	H	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	194	H	Cl	B(OH) ₂	Azúcar
	195	H	Cl	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
10	196	H	Cl	SH	OH
	197	H	Cl	SH	D-glucitol
	198	H	Cl	SH	SO ₃ H
	199	H	Cl	SH	PO ₃ H ₂
15	200	H	Cl	SH	CHO
	201	H	Cl	SH	COOH
	202	H	Cl	SH	CH ₂ OH
	203	H	Cl	SH	Azúcar
20	204	H	Cl	SH	compuesto C-glicosil
	205	H	Cl	OCH ₃	OH
	206	H	Cl	OCH ₃	D-glucitol
	207	H	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
25	208	H	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	209	H	Cl	OCH ₃	CHO
	210	H	Cl	OCH ₃	COOH
	211	H	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
30	212	H	Cl	OCH ₃	Azúcar
	213	H	Cl	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	214	H	CN	H	OH
	215	H	CN	H	D-glucitol
	216	H	CN	H	SO ₃ H
	217	H	CN	H	PO ₃ H ₂
35	218	H	CN	H	CHO
	219	H	CN	H	COOH
	220	H	CN	H	CH ₂ OH
	221	H	CN	H	Azúcar
40	222	H	CN	H	compuesto C-glicosil
	223	H	CN	OH	OH
	224	H	CN	OH	D-glucitol
	225	H	CN	OH	SO ₃ H
	226	H	CN	OH	PO ₃ H ₂
45	227	H	CN	OH	CHO
	228	H	CN	OH	COOH
	229	H	CN	OH	CH ₂ OH
	230	H	CN	OH	Azúcar
50	231	H	CN	OH	compuesto C-glicosil
	232	H	CN	CH ₃	OH
	233	H	CN	CH ₃	D-glucitol
	234	H	CN	CH ₃	SO ₃ H
	235	H	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
55	236	H	CN	CH ₃	CHO
	237	H	CN	CH ₃	COOH
	238	H	CN	CH ₃	CH ₂ OH
	239	H	CN	CH ₃	Azúcar
60	240	H	CN	CH ₃	compuesto C-glicosil
	241	H	CN	Cl	OH
	242	H	CN	Cl	D-glucitol
	243	H	CN	Cl	SO ₃ H
	244	H	CN	Cl	PO ₃ H ₂
65	245	H	CN	Cl	CHO
	246	H	CN	Cl	COOH

ES 2 291 974 T3

	247	H	CN	Cl	CH ₂ OH
5	248	H	CN	Cl	Azúcar
	249	H	CN	Cl	compuesto C-glicosil
	250	H	CN	B(OH) ₂	OH
	251	H	CN	B(OH) ₂	D-glucitol
10	252	H	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
	253	H	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	254	H	CN	B(OH) ₂	CHO
	255	H	CN	B(OH) ₂	COOH
	256	H	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
15	257	H	CN	B(OH) ₂	Azúcar
	258	H	CN	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	259	H	CN	SH	OH
	260	H	CN	SH	D-glucitol
20	261	H	CN	SH	SO ₃ H
	262	H	CN	SH	PO ₃ H ₂
	263	H	CN	SH	CHO
	264	H	CN	SH	COOH
	265	H	CN	SH	CH ₂ OH
25	266	H	CN	SH	Azúcar
	267	H	CN	SH	compuesto C-glicosil
	268	H	CN	OCH ₃	OH
	269	H	CN	OCH ₃	D-glucitol
30	270	H	CN	OCH ₃	SO ₃ H
	271	H	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	272	H	CN	OCH ₃	CHO
	273	H	CN	OCH ₃	COOH
	274	H	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
35	275	H	CN	OCH ₃	Azúcar
	276	H	CN	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	277	H	CH ₃ ^a	H	OH
	278	H	CH ₃ ^a	H	D-glucitol
40	279	H	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
	280	H	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
	281	H	CH ₃ ^a	H	CHO
	282	H	CH ₃ ^a	H	COOH
45	283	H	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
	284	H	CH ₃ ^a	H	Azúcar
	285	H	CH ₃ ^a	H	compuesto C-glicosil
	286	H	CH ₃ ^a	OH	OH
	287	H	CH ₃ ^a	OH	D-glucitol
50	288	H	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
	289	H	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
	290	H	CH ₃ ^a	OH	CHO
	291	H	CH ₃ ^a	OH	COOH
55	292	H	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
	293	H	CH ₃ ^a	OH	Azúcar
	294	H	CH ₃ ^a	OH	compuesto C-glicosil
	295	H	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
60	296	H	CH ₃ ^a	CH ₃	D-glucitol
	297	H	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
	298	H	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
	299	H	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
	300	H	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
65	301	H	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH

ES 2 291 974 T3

	302	H	CH ₃ ^a	CH ₃	Azúcar
5	303	H	CH ₃ ^a	CH ₃	compuesto C-glicosil
	304	H	CH ₃ ^a	Cl	OH
	305	H	CH ₃ ^a	Cl	D-glucitol
10	306	H	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
	307	H	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
	308	H	CH ₃ ^a	Cl	CHO
	309	H	CH ₃ ^a	Cl	COOH
15	310	H	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
	311	H	CH ₃ ^a	Cl	Azúcar
	312	H	CH ₃ ^a	Cl	compuesto C-glicosil
20	313	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
	314	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-glucitol
	315	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
25	316	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	317	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
	318	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
	319	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
30	320	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	Azúcar
	321	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	322	H	CH ₃ ^a	SH	OH
	323	H	CH ₃ ^a	SH	D-glucitol
35	324	H	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
	325	H	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
	326	H	CH ₃ ^a	SH	CHO
	327	H	CH ₃ ^a	SH	COOH
	328	H	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
40	329	H	CH ₃ ^a	SH	Azúcar
	330	H	CH ₃ ^a	SH	compuesto C-glicosil
	331	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
	332	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-glucitol
45	333	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
	334	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	335	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
	336	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
50	337	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
	338	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	Azúcar
	339	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	compuesto C-glicosil
55	340	H	OCH ₃ ^b	H	OH
	341	H	OCH ₃ ^b	H	D-glucitol
	342	H	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
60	343	H	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
	344	H	OCH ₃ ^b	H	CHO
	345	H	OCH ₃ ^b	H	COOH
	346	H	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
65	347	H	OCH ₃ ^b	H	Azúcar
	348	H	OCH ₃ ^b	H	compuesto C-glicosil
	349	H	OCH ₃ ^b	OH	OH
	350	H	OCH ₃ ^b	OH	D-glucitol
	351	H	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
	352	H	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
	353	H	OCH ₃ ^b	OH	CHO
	354	H	OCH ₃ ^b	OH	COOH
	355	H	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
	356	H	OCH ₃ ^b	OH	Azúcar

ES 2 291 974 T3

	357	H	OCH ₃ ^b	OH	compuesto C-glicosil
5	358	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
	359	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-glucitol
	360	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
10	361	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
	362	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
	363	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
15	364	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
	365	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	Azúcar
	366	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	compuesto C-glicosil
20	367	H	OCH ₃ ^b	Cl	OH
	368	H	OCH ₃ ^b	Cl	D-glucitol
	369	H	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
25	370	H	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
	371	H	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
	372	H	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
30	373	H	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
	374	H	OCH ₃ ^b	Cl	Azúcar
	375	H	OCH ₃ ^b	Cl	compuesto C-glicosil
35	376	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
	377	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-glucitol
	378	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
40	379	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	380	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
	381	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
45	382	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	383	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	Azúcar
	384	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
50	385	H	OCH ₃ ^b	SH	OH
	386	H	OCH ₃ ^b	SH	D-glucitol
	387	H	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
55	388	H	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
	389	H	OCH ₃ ^b	SH	CHO
	390	H	OCH ₃ ^b	SH	COOH
60	391	H	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
	392	H	OCH ₃ ^b	SH	Azúcar
	393	H	OCH ₃ ^b	SH	compuesto C-glicosil
65	394	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
	395	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-glucitol
	396	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
	397	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	398	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
	399	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
	400	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
	401	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	Azúcar
	402	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	403	F	H	H	OH
	404	F	H	H	D-glucitol
	405	F	H	H	SO ₃ H
	406	F	H	H	PO ₃ H ₂
	407	F	H	H	CHO
	408	F	H	H	COOH
	409	F	H	H	CH ₂ OH
	410	F	H	H	Azúcar
65	411	F	H	H	compuesto C-glicosil

ES 2 291 974 T3

	412	F	H	OH	CHO
5	413	F	H	OH	COOH
	414	F	H	OH	CH ₂ OH
	415	F	H	OH	Azúcar
10	416	F	H	OH	compuesto C-glicosil
	417	F	H	CH ₃	OH
	418	F	H	CH ₃	D-glucitol
	419	F	H	CH ₃	SO ₃ H
15	420	F	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
	421	F	H	CH ₃	CHO
	422	F	H	CH ₃	COOH
	423	F	H	CH ₃	CH ₂ OH
20	424	F	H	CH ₃	Azúcar
	425	F	H	CH ₃	compuesto C-glicosil
	426	F	H	Cl	OH
25	427	F	H	Cl	D-glucitol
	428	F	H	Cl	SO ₃ H
	429	F	H	Cl	PO ₃ H ₂
	430	F	H	Cl	CHO
30	431	F	H	Cl	COOH
	432	F	H	Cl	CH ₂ OH
	433	F	H	Cl	Azúcar
	434	F	H	Cl	compuesto C-glicosil
35	435	F	H	B(OH) ₂	OH
	436	F	H	B(OH) ₂	D-glucitol
	437	F	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
	438	F	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
40	439	F	H	B(OH) ₂	CHO
	440	F	H	B(OH) ₂	COOH
	441	F	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	442	F	H	B(OH) ₂	Azúcar
45	443	F	H	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	444	F	H	SH	OH
	445	F	H	SH	D-glucitol
	446	F	H	SH	SO ₃ H
	447	F	H	SH	PO ₃ H ₂
50	448	F	H	SH	CHO
	449	F	H	SH	COOH
	450	F	H	SH	CH ₂ OH
	451	F	H	SH	Azúcar
55	452	F	H	SH	compuesto C-glicosil
	453	F	H	OCH ₃	OH
	454	F	H	OCH ₃	D-glucitol
	455	F	H	OCH ₃	SO ₃ H
	456	F	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
60	457	F	H	OCH ₃	CHO
	458	F	H	OCH ₃	COOH
	459	F	H	OCH ₃	CH ₂ OH
	460	F	H	OCH ₃	Azúcar
65	461	F	H	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	462	F	F	H	OH
	463	F	F	H	D-glucitol
	464	F	F	H	SO ₃ H
	465	F	F	H	PO ₃ H ₂
	466	F	F	H	CHO

ES 2 291 974 T3

	467	F	F	H	COOH
5	468	F	F	H	CH ₂ OH
	469	F	F	H	Azúcar
	470	F	F	H	compuesto C-glicosil
	471	F	F	OH	OH
10	472	F	F	OH	D-glucitol
	473	F	F	OH	SO ₃ H
	474	F	F	OH	PO ₃ H ₂
	475	F	F	OH	CHO
	476	F	F	OH	COOH
15	477	F	F	OH	CH ₂ OH
	478	F	F	OH	Azúcar
	479	F	F	OH	compuesto C-glicosil
20	480	F	F	CH ₃	CHO
	481	F	F	CH ₃	COOH
	482	F	F	CH ₃	CH ₂ OH
	483	F	F	CH ₃	Azúcar
	484	F	F	CH ₃	compuesto C-glicosil
25	485	F	F	Cl	OH
	486	F	F	Cl	D-glucitol
	487	F	F	Cl	SO ₃ H
	488	F	F	Cl	PO ₃ H ₂
	489	F	F	Cl	CHO
30	490	F	F	Cl	COOH
	491	F	F	Cl	CH ₂ OH
	492	F	F	Cl	azúcar
	493	F	F	Cl	compuesto C-glicosil
35	494	F	F	B(OH) ₂	OH
	495	F	F	B(OH) ₂	D-glucitol
	496	F	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
	497	F	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	498	F	F	B(OH) ₂	CHO
40	499	F	F	B(OH) ₂	COOH
	500	F	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	501	F	F	B(OH) ₂	Azúcar
	502	F	F	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
45	503	F	F	SH	OH
	504	F	F	SH	D-glucitol
	505	F	F	SH	SO ₃ H
	506	F	F	SH	PO ₃ H ₂
	507	F	F	SH	CHO
50	508	F	F	SH	COOH
	509	F	F	SH	CH ₂ OH
	510	F	F	SH	azúcar
	511	F	F	SH	compuesto C-glicosil
55	512	F	F	OCH ₃	OH
	513	F	F	OCH ₃	D-glucitol
	514	F	F	OCH ₃	SO ₃ H
	515	F	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
60	516	F	F	OCH ₃	CHO
	517	F	F	OCH ₃	COOH
	518	F	F	OCH ₃	CH ₂ OH
	519	F	F	OCH ₃	azúcar
65	520	F	F	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	521	F	Cl	H	OH

ES 2 291 974 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

522	F	Cl	H	D-glucitol
523	F	Cl	H	S0 ₃ H
524	F	Cl	H	PO ₃ H ₂
525	F	Cl	H	CHO
526	F	Cl	H	COOH
527	F	Cl	H	CH ₂ OH
528	F	Cl	H	azúcar
529	F	Cl	H	compuesto C-glicosil
530	F	Cl	OH	CHO
531	F	Cl	OH	COOH
532	F	Cl	OH	CH ₂ OH
533	F	Cl	OH	azúcar
534	F	Cl	OH	compuesto C-glicosil
535	F	Cl	CH ₃	OH
536	F	Cl	CH ₃	D-glucitol
537	F	Cl	CH ₃	S0 ₃ H
538	F	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
539	F	Cl	CH ₃	CHO
540	F	Cl	CH ₃	COOH
541	F	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
542	F	Cl	CH ₃	azúcar
543	F	Cl	CH ₃	compuesto C-glicosil
544	F	Cl	Cl	OH
545	F	Cl	Cl	D-glucitol
546	F	Cl	Cl	S0 ₃ H
547	F	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
548	F	Cl	Cl	CHO
549	F	Cl	Cl	COOH
550	F	Cl	Cl	CH ₂ OH
551	F	Cl	Cl	azúcar
552	F	Cl	Cl	compuesto C-glicosil
553	F	Cl	B(OH) ₂	OH
554	F	Cl	B(OH) ₂	D-glucitol
555	F	Cl	B(OH) ₂	S0 ₃ H
556	F	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
557	F	Cl	B(OH) ₂	CHO
558	F	Cl	B(OH) ₂	COOH
559	F	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
560	F	Cl	B(OH) ₂	azúcar
561	F	Cl	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
562	F	Cl	SH	OH
563	F	Cl	SH	D-glucitol
564	F	Cl	SH	S0 ₃ H
565	F	Cl	SH	PO ₃ H ₂
566	F	Cl	SH	CHO
567	F	Cl	SH	COOH
568	F	Cl	SH	CH ₂ OH
569	F	Cl	SH	azúcar
570	F	Cl	SH	compuesto C-glicosil
571	F	Cl	OCH ₃	OH
572	F	Cl	OCH ₃	D-glucitol
573	F	Cl	OCH ₃	S0 ₃ H
574	F	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
575	F	Cl	OCH ₃	CHO
576	F	Cl	OCH ₃	COOH

ES 2 291 974 T3

	577	F	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
5	578	F	Cl	OCH ₃	azúcar
	579	F	Cl	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	580	F	CN	H	OH
10	581	F	CN	H	D-glucitol
	582	F	CN	H	SO ₃ H
	583	F	CN	H	PO ₃ H ₂
	584	F	CN	H	CHO
	585	F	CN	H	COOH
15	586	F	CN	H	CH ₂ OH
	587	F	CN	H	azúcar
	588	F	CN	H	compuesto C-glicosil
	589	F	CN	OH	OH
20	590	F	CN	OH	D-glucitol
	591	F	CN	OH	SO ₃ H
	592	F	CN	OH	PO ₃ H ₂
	593	F	CN	OH	CHO
	594	F	CN	OH	COOH
25	595	F	CN	OH	CH ₂ OH
	596	F	CN	OH	azúcar
	597	F	CN	OH	compuesto C-glicosil
	598	F	CN	CH ₃	OH
30	599	F	CN	CH ₃	D-glucitol
	600	F	CN	CH ₃	SO ₃ H
	601	F	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
	602	F	CN	CH ₃	CHO
35	603	F	CN	CH ₃	COOH
	604	F	CN	CH ₃	CH ₂ OH
	605	F	CN	CH ₃	azúcar
	606	F	CN	CH ₃	compuesto C-glicosil
40	607	F	CN	Cl	OH
	608	F	CN	Cl	D-glucitol
	609	F	CN	Cl	SO ₃ H
	610	F	CN	Cl	PO ₃ H ₂
	611	F	CN	Cl	CHO
45	612	F	CN	Cl	COOH
	613	F	CN	Cl	CH ₂ OH
	614	F	CN	Cl	azúcar
	615	F	CN	Cl	compuesto C-glicosil
50	616	F	CN	B(OH) ₂	OH
	617	F	CN	B(OH) ₂	D-glucitol
	618	F	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
	619	F	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	620	F	CN	B(OH) ₂	CHO
55	621	F	CN	B(OH) ₂	COOH
	622	F	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	623	F	CN	B(OH) ₂	azúcar
	624	F	CN	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
60	625	F	CN	SH	OH
	626	F	CN	SH	D-glucitol
	627	F	CN	SH	SO ₃ H
	628	F	CN	SH	PO ₃ H ₂
	629	F	CN	SH	CHO
65	630	F	CN	SH	COOH
	631	F	CN	SH	CH ₂ OH

ES 2 291 974 T3

	632	F	CN	SH	azúcar
5	633	F	CN	SH	compuesto C-glicosil
	634	F	CN	OCH ₃	OH
	635	F	CN	OCH ₃	D-glucitol
	636	F	CN	OCH ₃	SO ₃ H
10	637	F	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	638	F	CN	OCH ₃	CHO
	639	F	CN	OCH ₃	COOH
	640	F	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
15	641	F	CN	OCH ₃	azúcar
	642	F	CN	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	643	F	CH ₃ ^a	H	OH
	644	F	CH ₃ ^a	H	D-glucitol
	645	F	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
20	646	F	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
	647	F	CH ₃ ^a	H	CHO
	648	F	CH ₃ ^a	H	COOH
	649	F	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
25	650	F	CH ₃ ^a	H	azúcar
	651	F	CH ₃ ^a	H	compuesto C-glicosil
	652	F	CH ₃ ^a	OH	OH
	653	F	CH ₃ ^a	OH	D-glucitol
	654	F	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
30	655	F	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
	656	F	CH ₃ ^a	OH	CHO
	657	F	CH ₃ ^a	OH	COOH
	658	F	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
35	659	F	CH ₃ ^a	OH	azúcar
	660	F	CH ₃ ^a	OH	compuesto C-glicosil
	661	F	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
	662	F	CH ₃ ^a	CH ₃	D-glucitol
	663	F	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
40	664	F	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
	665	F	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
	666	F	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
	667	F	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
45	668	F	CH ₃ ^a	CH ₃	azúcar
	669	F	CH ₃ ^a	CH ₃	compuesto C-glicosil
	670	F	CH ₃ ^a	Cl	OH
	671	F	CH ₃ ^a	Cl	D-glucitol
	672	F	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
50	673	F	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
	674	F	CH ₃ ^a	Cl	CHO
	675	F	CH ₃ ^a	Cl	COOH
	676	F	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
55	677	F	CH ₃ ^a	Cl	azúcar
	678	F	CH ₃ ^a	Cl	compuesto C-glicosil
	679	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
	680	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-glucitol
	681	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
60	682	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	683	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
	684	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
	685	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
65	686	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	azúcar

ES 2 291 974 T3

	687	F	CH_3^{a}	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
5	688	F	CH_3^{a}	SH	OH
	689	F	CH_3^{a}	SH	D-glucitol
	690	F	CH_3^{a}	SH	SO_3H
	691	F	CH_3^{a}	SH	PO_3H_2
10	692	F	CH_3^{a}	SH	CHO
	693	F	CH_3^{a}	SH	COOH
	694	F	CH_3^{a}	SH	CH_2OH
	695	F	CH_3^{a}	SH	azúcar
	696	F	CH_3^{a}	SH	compuesto C-glicosil
15	697	F	CH_3^{a}	OCH_3	OH
	698	F	CH_3^{a}	OCH_3	D-glucitol
	699	F	CH_3^{a}	OCH_3	SO_3H
	700	F	CH_3^{a}	OCH_3	PO_3H_2
	701	F	CH_3^{a}	OCH_3	CHO
20	702	F	CH_3^{a}	OCH_3	COOH
	703	F	CH_3^{a}	OCH_3	CH_2OH
	704	F	CH_3^{a}	OCH_3	azúcar
	705	F	CH_3^{a}	OCH_3	compuesto C-glicosil
25	706	F	OCH_3^{b}	H	OH
	707	F	OCH_3^{b}	H	D-glucitol
	708	F	OCH_3^{b}	H	SO_3H
	709	F	OCH_3^{b}	H	PO_3H_2
	710	F	OCH_3^{b}	H	CHO
30	711	F	OCH_3^{b}	H	COOH
	712	F	OCH_3^{b}	H	CH_2OH
	713	F	OCH_3^{b}	H	azúcar
	714	F	OCH_3^{b}	H	compuesto C-glicosil
35	715	F	OCH_3^{b}	OH	OH
	716	F	OCH_3^{b}	OH	D-glucitol
	717	F	OCH_3^{b}	OH	SO_3H
	718	F	OCH_3^{b}	OH	PO_3H_2
40	719	F	OCH_3^{b}	OH	CHO
	720	F	OCH_3^{b}	OH	COOH
	721	F	OCH_3^{b}	OH	CH_2OH
	722	F	OCH_3^{b}	OH	azúcar
45	723	F	OCH_3^{b}	OH	compuesto C-glicosil
	724	F	OCH_3^{b}	CH_3	OH
	725	F	OCH_3^{b}	CH_3	D-glucitol
	726	F	OCH_3^{b}	CH_3	SO_3H
	727	F	OCH_3^{b}	CH_3	PO_3H_2
50	728	F	OCH_3^{b}	CH_3	CHO
	729	F	OCH_3^{b}	CH_3	COOH
	730	F	OCH_3^{b}	CH_3	CH_2OH
	731	F	OCH_3^{b}	CH_3	azúcar
55	732	F	OCH_3^{b}	CH_3	compuesto C-glicosil
	733	F	OCH_3^{b}	Cl	OH
	734	F	OCH_3^{b}	Cl	D-glucitol
	735	F	OCH_3^{b}	Cl	SO_3H
60	736	F	OCH_3^{b}	Cl	PO_3H_2
	737	F	OCH_3^{b}	Cl	CHO
	738	F	OCH_3^{b}	Cl	COOH
	739	F	OCH_3^{b}	Cl	CH_2OH
	740	F	OCH_3^{b}	Cl	azúcar
65	741	F	OCH_3^{b}	Cl	compuesto C-glicosil

ES 2 291 974 T3

	742	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
5	743	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-glucitol
	744	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
	745	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
10	746	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
	747	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
	748	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
15	749	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	azúcar
	750	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	751	F	OCH ₃ ^b	SH	OH
20	752	F	OCH ₃ ^b	SH	D-glucitol
	753	F	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
	754	F	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
25	755	F	OCH ₃ ^b	SH	CHO
	756	F	OCH ₃ ^b	SH	COOH
	757	F	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
30	758	F	OCH ₃ ^b	SH	azúcar
	759	F	OCH ₃ ^b	SH	compuesto C-glicosil
	760	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
35	761	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-glucitol
	762	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
	763	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	764	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
40	765	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
	766	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
	767	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	azúcar
45	768	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	769	Cl	H	H	OH
	770	Cl	H	H	D-glucitol
50	771	Cl	H	H	SO ₃ H
	772	Cl	H	H	PO ₃ H ₂
	773	Cl	H	H	CHO
55	774	Cl	H	H	COOH
	775	Cl	H	H	CH ₂ OH
	776	Cl	H	H	azúcar
60	777	Cl	H	H	compuesto C-glicosil
	778	Cl	H	OH	CHO
	779	Cl	H	OH	COOH
65	780	Cl	H	OH	CH ₂ OH
	781	Cl	H	OH	azúcar
	782	Cl	H	OH	compuesto C-glicosil
	783	Cl	H	CH ₃	OH
	784	Cl	H	CH ₃	D-glucitol
	785	Cl	H	CH ₃	SO ₃ H
	786	Cl	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
	787	Cl	H	CH ₃	CHO
	788	Cl	H	CH ₃	COOH
	789	Cl	H	CH ₃	CH ₂ OH
	790	Cl	H	CH ₃	azúcar
65	791	Cl	H	CH ₃	compuesto C-glicosil
	792	Cl	H	Cl	OH
	793	Cl	H	Cl	D-glucitol
	794	Cl	H	Cl	SO ₃ H
	795	Cl	H	Cl	PO ₃ H ₂
	796	Cl	H	Cl	CHO

ES 2 291 974 T3

	797	Cl	H	Cl	COOH
5	798	Cl	H	Cl	CH ₂ OH
	799	Cl	H	Cl	azúcar
	800	Cl	H	Cl	compuesto C-glicosil
	801	Cl	H	B(OH) ₂	OH
10	802	Cl	H	B(OH) ₂	D-glucitol
	803	Cl	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
	804	Cl	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	805	Cl	H	B(OH) ₂	CHO
15	806	Cl	H	B(OH) ₂	COOH
	807	Cl	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	808	Cl	H	B(OH) ₂	azúcar
	809	Cl	H	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	810	Cl	H	SH	OH
20	811	Cl	H	SH	D-glucitol
	812	Cl	H	SH	SO ₃ H
	813	Cl	H	SH	PO ₃ H ₂
	814	Cl	H	SH	CHO
	815	Cl	H	SH	COOH
25	816	Cl	H	SH	CH ₂ OH
	817	Cl	H	SH	azúcar
	818	Cl	H	SH	compuesto C-glicosil
	819	Cl	H	OCH ₃	OH
30	820	Cl	H	OCH ₃	D-glucitol
	821	Cl	H	OCH ₃	SO ₃ H
	822	Cl	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	823	Cl	H	OCH ₃	CHO
35	824	Cl	H	OCH ₃	COOH
	825	Cl	H	OCH ₃	CH ₂ OH
	826	Cl	H	OCH ₃	azúcar
	827	Cl	H	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	828	Cl	F	H	OH
40	829	Cl	F	H	D-glucitol
	830	Cl	F	H	SO ₃ H
	831	Cl	F	H	PO ₃ H ₂
	832	Cl	F	H	CHO
45	833	Cl	F	H	COOH
	834	Cl	F	H	CH ₂ OH
	835	Cl	F	H	azúcar
	836	Cl	F	H	compuesto C-glicosil
50	837	Cl	F	OH	CHO
	838	Cl	F	OH	COOH
	839	Cl	F	OH	CH ₂ OH
	840	Cl	F	OH	azúcar
	841	Cl	F	OH	compuesto C-glicosil
55	842	Cl	F	CH ₃	OH
	843	Cl	F	CH ₃	D-glucitol
	844	Cl	F	CH ₃	SO ₃ H
	845	Cl	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
60	846	Cl	F	CH ₃	CHO
	847	Cl	F	CH ₃	COOH
	848	Cl	F	CH ₃	CH ₂ OH
	849	Cl	F	CH ₃	azúcar
65	850	Cl	F	CH ₃	compuesto C-glicosil
	851	Cl	F	Cl	OH

ES 2 291 974 T3

	Cl	F	Cl	D-glucitol
5	Cl	F	Cl	S0 ₃ H
	Cl	F	Cl	PO ₃ H ₂
	Cl	F	Cl	CHO
10	Cl	F	Cl	COOH
	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
	Cl	F	Cl	azúcar
15	Cl	F	Cl	compuesto C-glicosil
	Cl	F	B(OH) ₂	OH
	Cl	F	B(OH) ₂	D-glucitol
	Cl	F	B(OH) ₂	S0 ₃ H
20	Cl	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	Cl	F	B(OH) ₂	CHO
	Cl	F	B(OH) ₂	COOH
25	Cl	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	Cl	F	B(OH) ₂	azúcar
30	Cl	F	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	Cl	F	SH	OH
	Cl	F	SH	D-glucitol
35	Cl	F	SH	S0 ₃ H
	Cl	F	SH	PO ₃ H ₂
	Cl	F	SH	CHO
40	Cl	F	SH	COOH
	Cl	F	SH	CH ₂ OH
	Cl	F	SH	azúcar
45	Cl	F	SH	compuesto C-glicosil
	Cl	F	OCH ₃	OH
	Cl	F	OCH ₃	D-glucitol
50	Cl	F	OCH ₃	S0 ₃ H
	Cl	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	Cl	F	OCH ₃	CHO
55	Cl	F	OCH ₃	COOH
	Cl	F	OCH ₃	CH ₂ OH
	Cl	F	OCH ₃	azúcar
60	Cl	F	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	Cl	Cl	H	OH
	Cl	Cl	H	D-glucitol
65	Cl	Cl	H	S0 ₃ H
	Cl	Cl	H	PO ₃ H ₂
	Cl	Cl	H	CHO
	Cl	Cl	H	COOH
	Cl	Cl	H	CH ₂ OH
	Cl	Cl	H	azúcar
	Cl	Cl	H	compuesto C-glicosil
	Cl	Cl	OH	CHO
	Cl	Cl	OH	COOH
	Cl	Cl	OH	CH ₂ OH
	Cl	Cl	OH	azúcar
	Cl	Cl	OH	compuesto C-glicosil
	Cl	Cl	CH ₃	OH
	Cl	Cl	CH ₃	D-glucitol
	Cl	Cl	CH ₃	S0 ₃ H
	Cl	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
	Cl	Cl	CH ₃	CHO
	Cl	Cl	CH ₃	COOH

ES 2 291 974 T3

	907	Cl	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
5	908	Cl	Cl	CH ₃	azúcar
	909	Cl	Cl	CH ₃	compuesto C-glicosil
	910	Cl	Cl	Cl	OH
	911	Cl	Cl	Cl	D-glucitol
10	912	Cl	Cl	Cl	SO ₃ H
	913	Cl	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
	914	Cl	Cl	Cl	CHO
	915	Cl	Cl	Cl	COOH
	916	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
15	917	Cl	Cl	Cl	azúcar
	918	Cl	Cl	Cl	compuesto C-glicosil
	919	Cl	Cl	B(OH) ₂	OH
	920	Cl	Cl	B(OH) ₂	D-glucitol
20	921	Cl	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
	922	Cl	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	923	Cl	Cl	B(OH) ₂	CHO
	924	Cl	Cl	B(OH) ₂	COOH
	925	Cl	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
25	926	Cl	Cl	B(OH) ₂	azúcar
	927	Cl	Cl	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	928	Cl	Cl	SH	OH
	929	Cl	Cl	SH	D-glucitol
30	930	Cl	Cl	SH	SO ₃ H
	931	Cl	Cl	SH	PO ₃ H ₂
	932	Cl	Cl	SH	CHO
	933	Cl	Cl	SH	COOH
35	934	Cl	Cl	SH	CH ₂ OH
	935	Cl	Cl	SH	azúcar
	936	Cl	Cl	SH	compuesto C-glicosil
	937	Cl	Cl	OCH ₃	OH
	938	Cl	Cl	OCH ₃	D-glucitol
40	939	Cl	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
	940	Cl	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	941	Cl	Cl	OCH ₃	CHO
	942	Cl	Cl	OCH ₃	COOH
45	943	Cl	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
	944	Cl	Cl	OCH ₃	azúcar
	945	Cl	Cl	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	946	Cl	CN	H	OH
50	947	Cl	CN	H	D-glucitol
	948	Cl	CN	H	SO ₃ H
	949	Cl	CN	H	PO ₃ H ₂
	950	Cl	CN	H	CHO
55	951	Cl	CN	H	COOH
	952	Cl	CN	H	CH ₂ OH
	953	Cl	CN	H	azúcar
	954	Cl	CN	H	compuesto C-glicosil
60	955	Cl	CN	OH	OH
	956	Cl	CN	OH	D-glucitol
	957	Cl	CN	OH	SO ₃ H
	958	Cl	CN	OH	PO ₃ H ₂
	959	Cl	CN	OH	CHO
65	960	Cl	CN	OH	COOH
	961	Cl	CN	OH	CH ₂ OH

ES 2 291 974 T3

	962	Cl	CN	OH	azúcar
5	963	Cl	CN	OH	compuesto C-glicosil
	964	Cl	CN	CH ₃	OH
	965	Cl	CN	CH ₃	D-glucitol
10	966	Cl	CN	CH ₃	SO ₃ H
	967	Cl	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
	968	Cl	CN	CH ₃	CHO
15	969	Cl	CN	CH ₃	COOH
	970	Cl	CN	CH ₃	CH ₂ OH
	971	Cl	CN	CH ₃	azúcar
20	972	Cl	CN	CH ₃	compuesto C-glicosil
	973	Cl	CN	Cl	OH
	974	Cl	CN	Cl	D-glucitol
25	975	Cl	CN	Cl	SO ₃ H
	976	Cl	CN	Cl	PO ₃ H ₂
	977	Cl	CN	Cl	CHO
30	978	Cl	CN	Cl	COOH
	979	Cl	CN	Cl	CH ₂ OH
	980	Cl	CN	Cl	azúcar
35	981	Cl	CN	Cl	compuesto C-glicosil
	982	Cl	CN	B(OH) ₂	OH
	983	Cl	CN	B(OH) ₂	D-glucitol
	984	Cl	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
40	985	Cl	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	986	Cl	CN	B(OH) ₂	CHO
	987	Cl	CN	B(OH) ₂	COOH
	988	Cl	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
45	989	Cl	CN	B(OH) ₂	azúcar
	990	Cl	CN	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	991	Cl	CN	SH	OH
	992	Cl	CN	SH	D-glucitol
50	993	Cl	CN	SH	SO ₃ H
	994	Cl	CN	SH	PO ₃ H ₂
	995	Cl	CN	SH	CHO
	996	Cl	CN	SH	COOH
	997	Cl	CN	SH	CH ₂ OH
55	998	Cl	CN	SH	Azúcar
	999	Cl	CN	SH	compuesto C-glicosil
	1000	Cl	CN	OCH ₃	OH
	1001	Cl	CN	OCH ₃	D-glucitol
	1002	Cl	CN	OCH ₃	SO ₃ H
60	1003	Cl	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1004	Cl	CN	OCH ₃	CHO
	1005	Cl	CN	OCH ₃	COOH
	1006	Cl	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
65	1007	Cl	CN	OCH ₃	Azúcar
	1008	Cl	CN	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1009	Cl	CH ₃ ^a	H	OH
	1010	Cl	CH ₃ ^a	H	D-glucitol
	1011	Cl	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
	1012	Cl	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
	1013	Cl	CH ₃ ^a	H	CHO
	1014	Cl	CH ₃ ^a	H	COOH
	1015	Cl	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
	1016	Cl	CH ₃ ^a	H	Azúcar

ES 2 291 974 T3

	1017	Cl	CH ₃ ^a	H	compuesto C-glicosil
5	1018	Cl	CH ₃ ^a	OH	OH
	1019	Cl	CH ₃ ^a	OH	D-glucitol
	1020	Cl	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
10	1021	Cl	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
	1022	Cl	CH ₃ ^a	OH	CHO
	1023	Cl	CH ₃ ^a	OH	COOH
15	1024	Cl	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
	1025	Cl	CH ₃ ^a	OH	Azúcar
	1026	Cl	CH ₃ ^a	OH	compuesto C-glicosil
20	1027	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
	1028	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	D-glucitol
	1029	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
25	1030	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1031	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
	1032	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
	1033	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
30	1034	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	Azúcar
	1035	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	compuesto C-glicosil
35	1036	Cl	CH ₃ ^a	Cl	OH
	1037	Cl	CH ₃ ^a	Cl	D-glucitol
	1038	Cl	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
	1039	Cl	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
40	1040	Cl	CH ₃ ^a	Cl	CHO
	1041	Cl	CH ₃ ^a	Cl	COOH
	1042	Cl	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
	1043	Cl	CH ₃ ^a	Cl	Azúcar
45	1044	Cl	CH ₃ ^a	Cl	compuesto C-glicosil
	1045	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
	1046	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-glucitol
	1047	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
50	1048	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1049	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
	1050	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
	1051	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1052	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	Azúcar
55	1053	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1054	Cl	CH ₃ ^a	SH	OH
	1055	Cl	CH ₃ ^a	SH	D-glucitol
	1056	Cl	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
	1057	Cl	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
60	1058	Cl	CH ₃ ^a	SH	CHO
	1059	Cl	CH ₃ ^a	SH	COOH
	1060	Cl	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
	1061	Cl	CH ₃ ^a	SH	Azúcar
65	1062	Cl	CH ₃ ^a	SH	compuesto C-glicosil
	1063	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
	1064	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-glucitol
	1065	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
	1066	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1067	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
	1068	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
	1069	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
	1070	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	Azúcar
	1071	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	compuesto C-glicosil

ES 2 291 974 T3

	1072	Cl	OCH ₃ ^b	H	OH
5	1073	Cl	OCH ₃ ^b	H	D-glucitol
	1074	Cl	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
	1075	Cl	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
	1076	Cl	OCH ₃ ^b	H	CHO
10	1077	Cl	OCH ₃ ^b	H	COOH
	1078	Cl	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
	1079	Cl	OCH ₃ ^b	H	Azúcar
	1080	Cl	OCH ₃ ^b	H	compuesto C-glicosil
15	1081	Cl	OCH ₃ ^b	OH	OH
	1082	Cl	OCH ₃ ^b	OH	D-glucitol
	1083	Cl	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
	1084	Cl	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
	1085	Cl	OCH ₃ ^b	OH	CHO
20	1086	Cl	OCH ₃ ^b	OH	COOH
	1087	Cl	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
	1088	Cl	OCH ₃ ^b	OH	Azúcar
	1089	Cl	OCH ₃ ^b	OH	compuesto C-glicosil
25	1090	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
	1091	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-glucitol
	1092	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
	1093	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1094	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
30	1095	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
	1096	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
	1097	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	Azúcar
	1098	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	compuesto C-glicosil
35	1099	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	OH
	1100	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	D-glucitol
	1101	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
	1102	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
	1103	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
40	1104	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
	1105	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
	1106	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	Azúcar
	1107	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	compuesto C-glicosil
45	1108	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
	1109	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-glucitol
	1110	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1111	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1112	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
50	1113	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
	1114	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1115	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	Azúcar
	1116	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
55	1117	Cl	OCH ₃ ^b	SH	OH
	1118	Cl	OCH ₃ ^b	SH	D-glucitol
	1119	Cl	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
	1120	Cl	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
	1121	Cl	OCH ₃ ^b	SH	CHO
60	1122	Cl	OCH ₃ ^b	SH	COOH
	1123	Cl	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
	1124	Cl	OCH ₃ ^b	SH	Azúcar
	1125	Cl	OCH ₃ ^b	SH	compuesto C-glicosil
65	1126	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH

ES 2 291 974 T3

	1127	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-glucitol
5	1128	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
	1129	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1130	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
	1131	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
10	1132	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
	1133	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	Azúcar
	1134	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1135	CN	H	H	OH
	1136	CN	H	H	D-glucitol
15	1137	CN	H	H	SO ₃ H
	1138	CN	H	H	PO ₃ H ₂
	1139	CN	H	H	CHO
	1140	CN	H	H	COOH
20	1141	CN	H	H	CH ₂ OH
	1142	CN	H	H	Azúcar
	1143	CN	H	H	compuesto C-glicosil
	1144	CN	H	OH	OH
	1145	CN	H	OH	D-glucitol
25	1146	CN	H	OH	SO ₃ H
	1147	CN	H	OH	PO ₃ H ₂
	1148	CN	H	OH	CHO
	1149	CN	H	OH	COOH
30	1150	CN	H	OH	CH ₂ OH
	1151	CN	H	OH	Azúcar
	1152	CN	H	OH	compuesto C-glicosil
	1153	CN	H	CH ₃	OH
35	1154	CN	H	CH ₃	D-glucitol
	1155	CN	H	CH ₃	SO ₃ H
	1156	CN	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1157	CN	H	CH ₃	CHO
40	1158	CN	H	CH ₃	COOH
	1159	CN	H	CH ₃	CH ₂ OH
	1160	CN	H	CH ₃	Azúcar
	1161	CN	H	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1162	CN	H	Cl	OH
45	1163	CN	H	Cl	D-glucitol
	1164	CN	H	Cl	SO ₃ H
	1165	CN	H	Cl	PO ₃ H ₂
	1166	CN	H	Cl	CHO
50	1167	CN	H	Cl	COOH
	1168	CN	H	Cl	CH ₂ OH
	1169	CN	H	Cl	Azúcar
	1170	CN	H	Cl	compuesto C-glicosil
	1171	CN	H	B(OH) ₂	OH
55	1172	CN	H	B(OH) ₂	D-glucitol
	1173	CN	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1174	CN	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1175	CN	H	B(OH) ₂	CHO
60	1176	CN	H	B(OH) ₂	COOH
	1177	CN	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1178	CN	H	B(OH) ₂	Azúcar
	1179	CN	H	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1180	CN	H	SH	OH
65	1181	CN	H	SH	D-glucitol

ES 2 291 974 T3

	1182	CN	H	SH	S ₀ H
5	1183	CN	H	SH	PO ₃ H ₂
	1184	CN	H	SH	CHO
	1185	CN	H	SH	COOH
	1186	CN	H	SH	CH ₂ OH
	1187	CN	H	SH	Azúcar
10	1188	CN	H	SH	compuesto C-glicosil
	1189	CN	H	OCH ₃	OH
	1190	CN	H	OCH ₃	D-glucitol
	1191	CN	H	OCH ₃	S ₀ H
	1192	CN	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
15	1193	CN	H	OCH ₃	CHO
	1194	CN	H	OCH ₃	COOH
	1195	CN	H	OCH ₃	CH ₂ OH
	1196	CN	H	OCH ₃	Azúcar
20	1197	CN	H	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1198	CN	F	H	OH
	1199	CN	F	H	D-glucitol
	1200	CN	F	H	S ₀ H
	1201	CN	F	H	PO ₃ H ₂
25	1202	CN	F	H	CHO
	1203	CN	F	H	COOH
	1204	CN	F	H	CH ₂ OH
	1205	CN	F	H	Azúcar
30	1206	CN	F	H	compuesto C-glicosil
	1207	CN	F	OH	OH
	1208	CN	F	OH	D-glucitol
	1209	CN	F	OH	S ₀ H
35	1210	CN	F	OH	PO ₃ H ₂
	1211	CN	F	OH	CHO
	1212	CN	F	OH	COOH
	1213	CN	F	OH	CH ₂ OH
40	1214	CN	F	OH	Azúcar
	1215	CN	F	OH	compuesto C-glicosil
	1216	CN	F	CH ₃	OH
	1217	CN	F	CH ₃	D-glucitol
	1218	CN	F	CH ₃	S ₀ H
45	1219	CN	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1220	CN	F	CH ₃	CHO
	1221	CN	F	CH ₃	COOH
	1222	CN	F	CH ₃	CH ₂ OH
50	1223	CN	F	CH ₃	Azúcar
	1224	CN	F	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1225	CN	F	Cl	OH
	1226	CN	F	Cl	D-glucitol
55	1227	CN	F	Cl	S ₀ H
	1228	CN	F	Cl	PO ₃ H ₂
	1229	CN	F	Cl	CHO
	1230	CN	F	Cl	COOH
60	1231	CN	F	Cl	CH ₂ OH
	1232	CN	F	Cl	Azúcar
	1233	CN	F	Cl	compuesto C-glicosil
	1234	CN	F	B(OH) ₂	OH
	1235	CN	F	B(OH) ₂	D-glucitol
65	1236	CN	F	B(OH) ₂	S ₀ H

ES 2 291 974 T3

	1237	CN	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
5	1238	CN	F	B(OH) ₂	CHO
	1239	CN	F	B(OH) ₂	COOH
	1240	CN	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1241	CN	F	B(OH) ₂	Azúcar
10	1242	CN	F	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1243	CN	F	SH	OH
	1244	CN	F	SH	D-glucitol
	1245	CN	F	SH	S0 ₃ H
15	1246	CN	F	SH	PO ₃ H ₂
	1247	CN	F	SH	CHO
	1248	CN	F	SH	COOH
	1249	CN	F	SH	CH ₂ OH
20	1250	CN	F	SH	Azúcar
	1251	CN	F	SH	compuesto C-glicosil
	1252	CN	F	OCH ₃	OH
	1253	CN	F	OCH ₃	D-glucitol
	1254	CN	F	OCH ₃	S0 ₃ H
25	1255	CN	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1256	CN	F	OCH ₃	CHO
	1257	CN	F	OCH ₃	COOH
	1258	CN	F	OCH ₃	CH ₂ OH
30	1259	CN	F	OCH ₃	Azúcar
	1260	CN	F	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1261	CN	Cl	H	OH
	1262	CN	Cl	H	D-glucitol
	1263	CN	Cl	H	S0 ₃ H
35	1264	CN	Cl	H	PO ₃ H ₂
	1265	CN	Cl	H	CHO
	1266	CN	Cl	H	COOH
	1267	CN	Cl	H	CH ₂ OH
40	1268	CN	Cl	H	Azúcar
	1269	CN	Cl	H	compuesto C-glicosil
	1270	CN	Cl	OH	OH
	1271	CN	Cl	OH	D-glucitol
	1272	CN	Cl	OH	S0 ₃ H
45	1273	CN	Cl	OH	PO ₃ H ₂
	1274	CN	Cl	OH	CHO
	1275	CN	Cl	OH	COOH
	1276	CN	Cl	OH	CH ₂ OH
50	1277	CN	Cl	OH	Azúcar
	1278	CN	Cl	OH	compuesto C-glicosil
	1279	CN	Cl	CH ₃	OH
	1280	CN	Cl	CH ₃	D-glucitol
55	1281	CN	Cl	CH ₃	S0 ₃ H
	1282	CN	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1283	CN	Cl	CH ₃	CHO
	1284	CN	Cl	CH ₃	COOH
60	1285	CN	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
	1286	CN	Cl	CH ₃	Azúcar
	1287	CN	Cl	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1288	CN	Cl	Cl	OH
	1289	CN	Cl	Cl	D-glucitol
65	1290	CN	Cl	Cl	S0 ₃ H
	1291	CN	Cl	Cl	PO ₃ H ₂

ES 2 291 974 T3

	1292	CN	Cl	Cl	CHO
5	1293	CN	Cl	Cl	COOH
	1294	CN	Cl	Cl	CH ₂ OH
	1295	CN	Cl	Cl	Azúcar
10	1296	CN	Cl	Cl	compuesto C-glicosil
	1297	CN	Cl	B(OH) ₂	OH
	1298	CN	Cl	B(OH) ₂	D-glucitol
	1299	CN	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
15	1300	CN	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1301	CN	Cl	B(OH) ₂	CHO
	1302	CN	Cl	B(OH) ₂	COOH
	1303	CN	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
20	1304	CN	Cl	B(OH) ₂	Azúcar
	1305	CN	Cl	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1306	CN	Cl	SH	OH
25	1307	CN	Cl	SH	D-glucitol
	1308	CN	Cl	SH	SO ₃ H
	1309	CN	Cl	SH	PO ₃ H ₂
	1310	CN	Cl	SH	CHO
30	1311	CN	Cl	SH	COOH
	1312	CN	Cl	SH	CH ₂ OH
	1313	CN	Cl	SH	Azúcar
	1314	CN	Cl	SH	compuesto C-glicosil
35	1315	CN	Cl	OCH ₃	OH
	1316	CN	Cl	OCH ₃	D-glucitol
	1317	CN	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
	1318	CN	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
40	1319	CN	Cl	OCH ₃	CHO
	1320	CN	Cl	OCH ₃	COOH
	1321	CN	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
	1322	CN	Cl	OCH ₃	Azúcar
45	1323	CN	Cl	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1324	CN	CN	H	OH
	1325	CN	CN	H	D-glucitol
	1326	CN	CN	H	SO ₃ H
	1327	CN	CN	H	PO ₃ H ₂
50	1328	CN	CN	H	CHO
	1329	CN	CN	H	COOH
	1330	CN	CN	H	CH ₂ OH
	1331	CN	CN	H	Azúcar
55	1332	CN	CN	H	compuesto C-glicosil
	1333	CN	CN	OH	OH
	1334	CN	CN	OH	D-glucitol
	1335	CN	CN	OH	SO ₃ H
	1336	CN	CN	OH	PO ₃ H ₂
60	1337	CN	CN	OH	CHO
	1338	CN	CN	OH	COOH
	1339	CN	CN	OH	CH ₂ OH
	1340	CN	CN	OH	Azúcar
65	1341	CN	CN	OH	compuesto C-glicosil
	1342	CN	CN	CH ₃	OH
	1343	CN	CN	CH ₃	D-glucitol
	1344	CN	CN	CH ₃	SO ₃ H
	1345	CN	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1346	CN	CN	CH ₃	CHO

ES 2 291 974 T3

	1347	CN	CN	CH ₃	COOH
5	1348	CN	CN	CH ₃	CH ₂ OH
	1349	CN	CN	CH ₃	Azúcar
	1350	CN	CN	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1351	CN	CN	Cl	OH
10	1352	CN	CN	Cl	D-glucitol
	1353	CN	CN	Cl	SO ₃ H
	1354	CN	CN	Cl	PO ₃ H ₂
	1355	CN	CN	Cl	CHO
15	1356	CN	CN	Cl	COOH
	1357	CN	CN	Cl	CH ₂ OH
	1358	CN	CN	Cl	Azúcar
	1359	CN	CN	Cl	compuesto C-glicosil
	1360	CN	CN	B(OH) ₂	OH
20	1361	CN	CN	B(OH) ₂	D-glucitol
	1362	CN	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1363	CN	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1364	CN	CN	B(OH) ₂	CHO
25	1365	CN	CN	B(OH) ₂	COOH
	1366	CN	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1367	CN	CN	B(OH) ₂	Azúcar
	1368	CN	CN	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1369	CN	CN	SH	OH
30	1370	CN	CN	SH	D-glucitol
	1371	CN	CN	SH	SO ₃ H
	1372	CN	CN	SH	PO ₃ H ₂
	1373	CN	CN	SH	CHO
35	1374	CN	CN	SH	COOH
	1375	CN	CN	SH	CH ₂ OH
	1376	CN	CN	SH	Azúcar
	1377	CN	CN	SH	compuesto C-glicosil
	1378	CN	CN	OCH ₃	OH
40	1379	CN	CN	OCH ₃	D-glucitol
	1380	CN	CN	OCH ₃	SO ₃ H
	1381	CN	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1382	CN	CN	OCH ₃	CHO
45	1383	CN	CN	OCH ₃	COOH
	1384	CN	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
	1385	CN	CN	OCH ₃	Azúcar
	1386	CN	CN	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1387	CN	CH ₃ ^a	H	OH
50	1388	CN	CH ₃ ^a	H	D-glucitol
	1389	CN	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
	1390	CN	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
	1391	CN	CH ₃ ^a	H	CHO
55	1392	CN	CH ₃ ^a	H	COOH
	1393	CN	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
	1394	CN	CH ₃ ^a	H	Azúcar
	1395	CN	CH ₃ ^a	H	compuesto C-glicosil
60	1396	CN	CH ₃ ^a	OH	OH
	1397	CN	CH ₃ ^a	OH	D-glucitol
	1398	CN	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
	1399	CN	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
	1400	CN	CH ₃ ^a	OH	CHO
65	1401	CN	CH ₃ ^a	OH	COOH

ES 2 291 974 T3

	1402	CN	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
5	1403	CN	CH ₃ ^a	OH	Azúcar
	1404	CN	CH ₃ ^a	OH	compuesto C-glicosil
	1405	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
10	1406	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	D-glucitol
	1407	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
	1408	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1409	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
15	1410	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
	1411	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
	1412	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	Azúcar
20	1413	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1414	CN	CH ₃ ^a	Cl	OH
	1415	CN	CH ₃ ^a	Cl	D-glucitol
25	1416	CN	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
	1417	CN	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
	1418	CN	CH ₃ ^a	Cl	CHO
	1419	CN	CH ₃ ^a	Cl	COOH
30	1420	CN	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
	1421	CN	CH ₃ ^a	Cl	Azúcar
	1422	CN	CH ₃ ^a	Cl	compuesto C-glicosil
	1423	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
35	1424	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-glucitol
	1425	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1426	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1427	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
40	1428	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
	1429	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1430	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	Azúcar
	1431	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1432	CN	CH ₃ ^a	SH	OH
45	1433	CN	CH ₃ ^a	SH	D-glucitol
	1434	CN	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
	1435	CN	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
	1436	CN	CH ₃ ^a	SH	CHO
50	1437	CN	CH ₃ ^a	SH	COOH
	1438	CN	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
	1439	CN	CH ₃ ^a	SH	Azúcar
	1440	CN	CH ₃ ^a	SH	compuesto C-glicosil
55	1441	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
	1442	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-glucitol
	1443	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
	1444	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
60	1445	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
	1446	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
	1447	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
	1448	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	Azúcar
65	1449	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1450	CN	OCH ₃ ^b	H	OH
	1451	CN	OCH ₃ ^b	H	D-glucitol
	1452	CN	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
	1453	CN	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
	1454	CN	OCH ₃ ^b	H	CHO
	1455	CN	OCH ₃ ^b	H	COOH
	1456	CN	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH

ES 2 291 974 T3

	1457	CN	OCH ₃ ^b	H	Azúcar
5	1458	CN	OCH ₃ ^b	H	compuesto C-glicosil
	1459	CN	OCH ₃ ^b	OH	OH
	1460	CN	OCH ₃ ^b	OH	D-glucitol
10	1461	CN	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
	1462	CN	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
	1463	CN	OCH ₃ ^b	OH	CHO
15	1464	CN	OCH ₃ ^b	OH	COOH
	1465	CN	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
	1466	CN	OCH ₃ ^b	OH	Azúcar
20	1467	CN	OCH ₃ ^b	OH	compuesto C-glicosil
	1468	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
	1469	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-glucitol
25	1470	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
	1471	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1472	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
30	1473	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
	1474	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
	1475	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	Azúcar
35	1476	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1477	CN	OCH ₃ ^b	Cl	OH
	1478	CN	OCH ₃ ^b	Cl	D-glucitol
40	1479	CN	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
	1480	CN	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
	1481	CN	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
	1482	CN	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
45	1483	CN	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
	1484	CN	OCH ₃ ^b	Cl	Azúcar
	1485	CN	OCH ₃ ^b	Cl	compuesto C-glicosil
	1486	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
50	1487	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-glucitol
	1488	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1489	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1490	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
55	1491	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
	1492	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1493	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	Azúcar
	1494	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
60	1495	CN	OCH ₃ ^b	SH	OH
	1496	CN	OCH ₃ ^b	SH	D-glucitol
	1497	CN	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
	1498	CN	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
65	1499	CN	OCH ₃ ^b	SH	CHO
	1500	CN	OCH ₃ ^b	SH	COOH
	1501	CN	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
	1502	CN	OCH ₃ ^b	SH	Azúcar
	1503	CN	OCH ₃ ^b	SH	compuesto C-glicosil
	1504	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
	1505	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-glucitol
	1506	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
	1507	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1508	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
	1509	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
	1510	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
	1511	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	Azúcar

ES 2 291 974 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

1512	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	compuesto C-glicosil
1513	CH ₃ ^a	H	H	OH
1514	CH ₃ ^a	H	H	D-glucitol
1515	CH ₃ ^a	H	H	SO ₃ H
1516	CH ₃ ^a	H	H	PO ₃ H ₂
1517	CH ₃ ^a	H	H	CHO
1518	CH ₃ ^a	H	H	COOH
1519	CH ₃ ^a	H	H	CH ₂ OH
1520	CH ₃ ^a	H	H	Azúcar
1521	CH ₃ ^a	H	H	compuesto C-glicosil
1522	CH ₃ ^a	H	OH	OH
1523	CH ₃ ^a	H	OH	D-glucitol
1524	CH ₃ ^a	H	OH	SO ₃ H
1525	CH ₃ ^a	H	OH	PO ₃ H ₂
1526	CH ₃ ^a	H	OH	CHO
1527	CH ₃ ^a	H	OH	COOH
1528	CH ₃ ^a	H	OH	CH ₂ OH
1529	CH ₃ ^a	H	OH	Azúcar
1530	CH ₃ ^a	H	OH	compuesto C-glicosil
1531	CH ₃ ^a	H	CH ₃	OH
1532	CH ₃ ^a	H	CH ₃	D-glucitol
1533	CH ₃ ^a	H	CH ₃	SO ₃ H
1534	CH ₃ ^a	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
1535	CH ₃ ^a	H	CH ₃	CHO
1536	CH ₃ ^a	H	CH ₃	COOH
1537	CH ₃ ^a	H	CH ₃	CH ₂ OH
1538	CH ₃ ^a	H	CH ₃	Azúcar
1539	CH ₃ ^a	H	CH ₃	compuesto C-glicosil
1540	CH ₃ ^a	H	Cl	OH
1541	CH ₃ ^a	H	Cl	D-glucitol
1542	CH ₃ ^a	H	Cl	SO ₃ H
1543	CH ₃ ^a	H	Cl	PO ₃ H ₂
1544	CH ₃ ^a	H	Cl	CHO
1545	CH ₃ ^a	H	Cl	COOH
1546	CH ₃ ^a	H	Cl	CH ₂ OH
1547	CH ₃ ^a	H	Cl	Azúcar
1548	CH ₃ ^a	H	Cl	compuesto C-glicosil
1549	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	OH
1550	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	D-glucitol
1551	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
1552	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1553	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	CHO
1554	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	COOH
1555	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1556	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	Azúcar
1557	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
1558	CH ₃ ^a	H	SH	OH
1559	CH ₃ ^a	H	SH	D-glucitol
1560	CH ₃ ^a	H	SH	SO ₃ H
1561	CH ₃ ^a	H	SH	PO ₃ H ₂
1562	CH ₃ ^a	H	SH	CHO
1563	CH ₃ ^a	H	SH	COOH
1564	CH ₃ ^a	H	SH	CH ₂ OH
1565	CH ₃ ^a	H	SH	Azúcar
1566	CH ₃ ^a	H	SH	compuesto C-glicosil

ES 2 291 974 T3

	1567	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	OH
5	1568	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	D-glucitol
	1569	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	SO ₃ H
	1570	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1571	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	CHO
10	1572	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	COOH
	1573	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	CH ₂ OH
	1574	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	Azúcar
	1575	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	compuesto C-glicosil
15	1576	CH ₃ ^a	F	H	OH
	1577	CH ₃ ^a	F	H	D-glucitol
	1578	CH ₃ ^a	F	H	SO ₃ H
	1579	CH ₃ ^a	F	H	PO ₃ H ₂
20	1580	CH ₃ ^a	F	H	CHO
	1581	CH ₃ ^a	F	H	COOH
	1582	CH ₃ ^a	F	H	CH ₂ OH
	1583	CH ₃ ^a	F	H	Azúcar
	1584	CH ₃ ^a	F	H	compuesto C-glicosil
25	1585	CH ₃ ^a	F	OH	OH
	1586	CH ₃ ^a	F	OH	D-glucitol
	1587	CH ₃ ^a	F	OH	SO ₃ H
	1588	CH ₃ ^a	F	OH	PO ₃ H ₂
30	1589	CH ₃ ^a	F	OH	CHO
	1590	CH ₃ ^a	F	OH	COOH
	1591	CH ₃ ^a	F	OH	CH ₂ OH
	1592	CH ₃ ^a	F	OH	Azúcar
	1593	CH ₃ ^a	F	OH	compuesto C-glicosil
35	1594	CH ₃ ^a	F	CH ₃	OH
	1595	CH ₃ ^a	F	CH ₃	D-glucitol
	1596	CH ₃ ^a	F	CH ₃	SO ₃ H
	1597	CH ₃ ^a	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
40	1598	CH ₃ ^a	F	CH ₃	CHO
	1599	CH ₃ ^a	F	CH ₃	COOH
	1600	CH ₃ ^a	F	CH ₃	CH ₂ OH
	1601	CH ₃ ^a	F	CH ₃	Azúcar
	1602	CH ₃ ^a	F	CH ₃	compuesto C-glicosil
45	1603	CH ₃ ^a	F	Cl	OH
	1604	CH ₃ ^a	F	Cl	D-glucitol
	1605	CH ₃ ^a	F	Cl	SO ₃ H
	1606	CH ₃ ^a	F	Cl	PO ₃ H ₂
50	1607	CH ₃ ^a	F	Cl	CHO
	1608	CH ₃ ^a	F	Cl	COOH
	1609	CH ₃ ^a	F	Cl	CH ₂ OH
	1610	CH ₃ ^a	F	Cl	Azúcar
	1611	CH ₃ ^a	F	Cl	compuesto C-glicosil
55	1612	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	OH
	1613	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	D-glucitol
	1614	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1615	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
60	1616	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	CHO
	1617	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	COOH
	1618	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1619	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	Azúcar
65	1620	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1621	CH ₃ ^a	F	SH	OH

ES 2 291 974 T3

	1622	CH ₃ ^a	F	SH	D-glucitol
5	1623	CH ₃ ^a	F	SH	SO ₃ H
	1624	CH ₃ ^a	F	SH	PO ₃ H ₂
	1625	CH ₃ ^a	F	SH	CHO
	1626	CH ₃ ^a	F	SH	COOH
10	1627	CH ₃ ^a	F	SH	CH ₂ OH
	1628	CH ₃ ^a	F	SH	Azúcar
	1629	CH ₃ ^a	F	SH	compuesto C-glicosil
	1630	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	OH
15	1631	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	D-glucitol
	1632	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	SO ₃ H
	1633	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1634	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	CHO
	1635	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	COOH
20	1636	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	CH ₂ OH
	1637	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	Azúcar
	1638	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1639	CH ₃ ^a	Cl	H	OH
	1640	CH ₃ ^a	Cl	H	D-glucitol
25	1641	CH ₃ ^a	Cl	H	SO ₃ H
	1642	CH ₃ ^a	Cl	H	PO ₃ H ₂
	1643	CH ₃ ^a	Cl	H	CHO
	1644	CH ₃ ^a	Cl	H	COOH
	1645	CH ₃ ^a	Cl	H	CH ₂ OH
30	1646	CH ₃ ^a	Cl	H	Azúcar
	1647	CH ₃ ^a	Cl	H	compuesto C-glicosil
	1648	CH ₃ ^a	Cl	OH	OH
	1649	CH ₃ ^a	Cl	OH	D-glucitol
35	1650	CH ₃ ^a	Cl	OH	SO ₃ H
	1651	CH ₃ ^a	Cl	OH	PO ₃ H ₂
	1652	CH ₃ ^a	Cl	OH	CHO
	1653	CH ₃ ^a	Cl	OH	COOH
40	1654	CH ₃ ^a	Cl	OH	CH ₂ OH
	1655	CH ₃ ^a	Cl	OH	Azúcar
	1656	CH ₃ ^a	Cl	OH	compuesto C-glicosil
	1657	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	OH
45	1658	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	D-glucitol
	1659	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	SO ₃ H
	1660	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1661	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	CHO
	1662	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	COOH
50	1663	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
	1664	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	Azúcar
	1665	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1666	CH ₃ ^a	Cl	Cl	OH
55	1667	CH ₃ ^a	Cl	Cl	D-glucitol
	1668	CH ₃ ^a	Cl	Cl	SO ₃ H
	1669	CH ₃ ^a	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
	1670	CH ₃ ^a	Cl	Cl	CHO
60	1671	CH ₃ ^a	Cl	Cl	COOH
	1672	CH ₃ ^a	Cl	Cl	CH ₂ OH
	1673	CH ₃ ^a	Cl	Cl	Azúcar
	1674	CH ₃ ^a	Cl	Cl	compuesto C-glicosil
65	1675	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	OH
	1676	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	D-glucitol

ES 2 291 974 T3

	1677	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	$\text{S0}_3\text{H}$
5	1678	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	PO_3H_2
	1679	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	CHO
	1680	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	COOH
	1681	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	CH_2OH
10	1682	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	Azúcar
	1683	CH_3^a	Cl	$\text{B}(\text{OH})_2$	compuesto C-glicosil
	1684	CH_3^a	Cl	SH	OH
	1685	CH_3^a	Cl	SH	D-glucitol
15	1686	CH_3^a	Cl	SH	$\text{S0}_3\text{H}$
	1687	CH_3^a	Cl	SH	PO_3H_2
	1688	CH_3^a	Cl	SH	CHO
	1689	CH_3^a	Cl	SH	COOH
20	1690	CH_3^a	Cl	SH	CH_2OH
	1691	CH_3^a	Cl	SH	Azúcar
	1692	CH_3^a	Cl	SH	compuesto C-glicosil
	1693	CH_3^a	Cl	OCH_3	OH
	1694	CH_3^a	Cl	OCH_3	D-glucitol
25	1695	CH_3^a	Cl	OCH_3	$\text{S0}_3\text{H}$
	1696	CH_3^a	Cl	OCH_3	PO_3H_2
	1697	CH_3^a	Cl	OCH_3	CHO
	1698	CH_3^a	Cl	OCH_3	COOH
30	1699	CH_3^a	Cl	OCH_3	CH_2OH
	1700	CH_3^a	Cl	OCH_3	Azúcar
	1701	CH_3^a	Cl	OCH_3	compuesto C-glicosil
	1702	CH_3^a	CN	H	OH
	1703	CH_3^a	CN	H	D-glucitol
35	1704	CH_3^a	CN	H	$\text{S0}_3\text{H}$
	1705	CH_3^a	CN	H	PO_3H_2
	1706	CH_3^a	CN	H	CHO
	1707	CH_3^a	CN	H	COOH
40	1708	CH_3^a	CN	H	CH_2OH
	1709	CH_3^a	CN	H	Azúcar
	1710	CH_3^a	CN	H	compuesto C-glicosil
	1711	CH_3^a	CN	OH	OH
	1712	CH_3^a	CN	OH	D-glucitol
45	1713	CH_3^a	CN	OH	$\text{S0}_3\text{H}$
	1714	CH_3^a	CN	OH	PO_3H_2
	1715	CH_3^a	CN	OH	CHO
	1716	CH_3^a	CN	OH	COOH
50	1717	CH_3^a	CN	OH	CH_2OH
	1718	CH_3^a	CN	OH	Azúcar
	1719	CH_3^a	CN	OH	compuesto C-glicosil
	1720	CH_3^a	CN	CH_3	OH
55	1721	CH_3^a	CN	CH_3	D-glucitol
	1722	CH_3^a	CN	CH_3	$\text{S0}_3\text{H}$
	1723	CH_3^a	CN	CH_3	PO_3H_2
	1724	CH_3^a	CN	CH_3	CHO
60	1725	CH_3^a	CN	CH_3	COOH
	1726	CH_3^a	CN	CH_3	CH_2OH
	1727	CH_3^a	CN	CH_3	Azúcar
	1728	CH_3^a	CN	CH_3	compuesto C-glicosil
65	1729	CH_3^a	CN	Cl	OH
	1730	CH_3^a	CN	Cl	D-glucitol
	1731	CH_3^a	CN	Cl	$\text{S0}_3\text{H}$

ES 2 291 974 T3

	1732	CH ₃ ^a	CN	Cl	PO ₃ H ₂
5	1733	CH ₃ ^a	CN	Cl	CHO
	1734	CH ₃ ^a	CN	Cl	COOH
	1735	CH ₃ ^a	CN	Cl	CH ₂ OH
10	1736	CH ₃ ^a	CN	Cl	Azúcar
	1737	CH ₃ ^a	CN	Cl	compuesto C-glicosil
	1738	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	OH
	1739	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	D-glucitol
15	1740	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1741	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1742	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	CHO
20	1743	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	COOH
	1744	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1745	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	Azúcar
25	1746	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1747	CH ₃ ^a	CN	SH	OH
	1748	CH ₃ ^a	CN	SH	D-glucitol
	1749	CH ₃ ^a	CN	SH	SO ₃ H
30	1750	CH ₃ ^a	CN	SH	PO ₃ H ₂
	1751	CH ₃ ^a	CN	SH	CHO
	1752	CH ₃ ^a	CN	SH	COOH
	1753	CH ₃ ^a	CN	SH	CH ₂ OH
35	1754	CH ₃ ^a	CN	SH	Azúcar
	1755	CH ₃ ^a	CN	SH	compuesto C-glicosil
	1756	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	OH
	1757	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	D-glucitol
40	1758	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	SO ₃ H
	1759	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1760	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	CHO
	1761	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	COOH
45	1762	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
	1763	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	Azúcar
	1764	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1765	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	OH
	1766	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	D-glucitol
50	1767	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
	1768	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
	1769	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	CHO
	1770	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	COOH
55	1771	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
	1772	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	Azúcar
	1773	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	compuesto C-glicosil
	1774	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	OH
60	1775	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	D-glucitol
	1776	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
	1777	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
	1778	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	CHO
65	1779	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	COOH
	1780	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
	1781	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	Azúcar
	1782	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	compuesto C-glicosil
	1783	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
	1784	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	D-glucitol
	1785	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
	1786	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂

ES 2 291 974 T3

	1787	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
5	1788	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
	1789	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
	1790	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	Azúcar
	1791	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	compuesto C-glicosil
10	1792	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	OH
	1793	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	D-glucitol
	1794	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
	1795	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
	1796	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	CHO
15	1797	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	COOH
	1798	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
	1799	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	Azúcar
	1800	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	compuesto C-glicosil
20	1801	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
	1802	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-glucitol
	1803	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1804	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1805	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
25	1806	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
	1807	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1808	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	Azúcar
	1809	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
30	1810	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	OH
	1811	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	D-glucitol
	1812	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
	1813	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
35	1814	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	CHO
	1815	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	COOH
	1816	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
	1817	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	Azúcar
40	1818	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	compuesto C-glicosil
	1819	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
	1820	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-glucitol
	1821	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
	1822	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
45	1823	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
	1824	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
	1825	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
	1826	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	Azúcar
50	1827	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1828	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	OH
	1829	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	D-glucitol
	1830	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
	1831	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
55	1832	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	CHO
	1833	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	COOH
	1834	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
	1835	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	Azúcar
60	1836	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	compuesto C-glicosil
	1837	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	OH
	1838	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	D-glucitol
	1839	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
65	1840	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
	1841	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	CHO

ES 2 291 974 T3

	1842	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	COOH
5	1843	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
	1844	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	Azúcar
	1845	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	compuesto C-glicosil
10	1846	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
	1847	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-glucitol
	1848	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	S0 ₃ H
15	1849	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1850	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
	1851	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
20	1852	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
	1853	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	Azúcar
	1854	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	compuesto C-glicosil
25	1855	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	OH
	1856	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	D-glucitol
	1857	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	S0 ₃ H
30	1858	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
	1859	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
	1860	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
35	1861	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
	1862	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	Azúcar
	1863	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	compuesto C-glicosil
40	1864	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
	1865	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-glucitol
	1866	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	S0 ₃ H
	1867	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
45	1868	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
	1869	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
	1870	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1871	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	Azúcar
50	1872	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1873	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	OH
	1874	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	D-glucitol
	1875	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	S0 ₃ H
55	1876	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
	1877	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	CHO
	1878	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	COOH
	1879	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
60	1880	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	Azúcar
	1881	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	compuesto C-glicosil
	1882	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
65	1883	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-glucitol
	1884	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	S0 ₃ H
	1885	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1886	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
	1887	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
	1888	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
	1889	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	Azúcar
	1890	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1891	OCH ₃ ^b	H	H	OH
	1892	OCH ₃ ^b	H	H	D-glucitol
	1893	OCH ₃ ^b	H	H	S0 ₃ H
	1894	OCH ₃ ^b	H	H	PO ₃ H ₂
	1895	OCH ₃ ^b	H	H	CHO
65	1896	OCH ₃ ^b	H	H	COOH

ES 2 291 974 T3

	1897	OCH ₃ ^b	H	H	CH ₂ OH
5	1898	OCH ₃ ^b	H	H	Azúcar
	1899	OCH ₃ ^b	H	H	compuesto C-glicosil
	1900	OCH ₃ ^b	H	OH	OH
10	1901	OCH ₃ ^b	H	OH	D-glucitol
	1902	OCH ₃ ^b	H	OH	SO ₃ H
	1903	OCH ₃ ^b	H	OH	PO ₃ H ₂
15	1904	OCH ₃ ^b	H	OH	CHO
	1905	OCH ₃ ^b	H	OH	COOH
	1906	OCH ₃ ^b	H	OH	CH ₂ OH
20	1907	OCH ₃ ^b	H	OH	Azúcar
	1908	OCH ₃ ^b	H	OH	compuesto C-glicosil
	1909	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	OH
25	1910	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	D-glucitol
	1911	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	SO ₃ H
	1912	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1913	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	CHO
30	1914	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	COOH
	1915	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	CH ₂ OH
35	1916	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	Azúcar
	1917	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1918	OCH ₃ ^b	H	Cl	OH
	1919	OCH ₃ ^b	H	Cl	D-glucitol
40	1920	OCH ₃ ^b	H	Cl	SO ₃ H
	1921	OCH ₃ ^b	H	Cl	PO ₃ H ₂
	1922	OCH ₃ ^b	H	Cl	CHO
	1923	OCH ₃ ^b	H	Cl	COOH
45	1924	OCH ₃ ^b	H	Cl	CH ₂ OH
	1925	OCH ₃ ^b	H	Cl	Azúcar
	1926	OCH ₃ ^b	H	Cl	compuesto C-glicosil
	1927	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	OH
50	1928	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	D-glucitol
	1929	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
	1930	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1931	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	CHO
55	1932	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	COOH
	1933	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	1934	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	Azúcar
	1935	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
60	1936	OCH ₃ ^b	H	SH	OH
	1937	OCH ₃ ^b	H	SH	D-glucitol
	1938	OCH ₃ ^b	H	SH	SO ₃ H
	1939	OCH ₃ ^b	H	SH	PO ₃ H ₂
65	1940	OCH ₃ ^b	H	SH	CHO
	1941	OCH ₃ ^b	H	SH	COOH
	1942	OCH ₃ ^b	H	SH	CH ₂ OH
	1943	OCH ₃ ^b	H	SH	Azúcar
	1944	OCH ₃ ^b	H	SH	compuesto C-glicosil
	1945	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	OH
	1946	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	D-glucitol
	1947	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	SO ₃ H
	1948	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	1949	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	CHO
	1950	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	COOH
65	1951	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	CH ₂ OH

ES 2 291 974 T3

	1952	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	Azúcar
5	1953	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	1954	OCH ₃ ^b	F	H	OH
	1955	OCH ₃ ^b	F	H	D-glucitol
10	1956	OCH ₃ ^b	F	H	S0 ₃ H
	1957	OCH ₃ ^b	F	H	PO ₃ H ₂
	1958	OCH ₃ ^b	F	H	CHO
15	1959	OCH ₃ ^b	F	H	COOH
	1960	OCH ₃ ^b	F	H	CH ₂ OH
	1961	OCH ₃ ^b	F	H	Azúcar
20	1962	OCH ₃ ^b	F	H	compuesto C-glicosil
	1963	OCH ₃ ^b	F	OH	OH
	1964	OCH ₃ ^b	F	OH	D-glucitol
25	1965	OCH ₃ ^b	F	OH	S0 ₃ H
	1966	OCH ₃ ^b	F	OH	PO ₃ H ₂
	1967	OCH ₃ ^b	F	OH	CHO
30	1968	OCH ₃ ^b	F	OH	COOH
	1969	OCH ₃ ^b	F	OH	CH ₂ OH
	1970	OCH ₃ ^b	F	OH	Azúcar
35	1971	OCH ₃ ^b	F	OH	compuesto C-glicosil
	1972	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	OH
	1973	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	D-glucitol
40	1974	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	S0 ₃ H
	1975	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
	1976	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	CHO
45	1977	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	COOH
	1978	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	CH ₂ OH
	1979	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	Azúcar
50	1980	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	compuesto C-glicosil
	1981	OCH ₃ ^b	F	Cl	OH
	1982	OCH ₃ ^b	F	Cl	D-glucitol
55	1983	OCH ₃ ^b	F	Cl	S0 ₃ H
	1984	OCH ₃ ^b	F	Cl	PO ₃ H ₂
	1985	OCH ₃ ^b	F	Cl	CHO
60	1986	OCH ₃ ^b	F	Cl	COOH
	1987	OCH ₃ ^b	F	Cl	CH ₂ OH
	1988	OCH ₃ ^b	F	Cl	Azúcar
65	1989	OCH ₃ ^b	F	Cl	compuesto C-glicosil
	1990	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	OH
	1991	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	D-glucitol
	1992	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	S0 ₃ H
70	1993	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	1994	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	CHO
	1995	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	COOH
	1996	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
75	1997	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	Azúcar
	1998	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	1999	OCH ₃ ^b	F	SH	OH
80	2000	OCH ₃ ^b	F	SH	D-glucitol
	2001	OCH ₃ ^b	F	SH	S0 ₃ H
	2002	OCH ₃ ^b	F	SH	PO ₃ H ₂
85	2003	OCH ₃ ^b	F	SH	CHO
	2004	OCH ₃ ^b	F	SH	COOH
	2005	OCH ₃ ^b	F	SH	CH ₂ OH
90	2006	OCH ₃ ^b	F	SH	Azúcar

	2007	OCH ₃ ^b	F	SH	compuesto C-glicosil
5	2008	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	OH
	2009	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	D-glucitol
	2010	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	SO ₃ H
	2011	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
10	2012	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	CHO
	2013	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	COOH
	2014	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	CH ₂ OH
	2015	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	Azúcar
15	2016	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	2017	OCH ₃ ^b	Cl	H	OH
	2018	OCH ₃ ^b	Cl	H	D-glucitol
	2019	OCH ₃ ^b	Cl	H	SO ₃ H
20	2020	OCH ₃ ^b	Cl	H	PO ₃ H ₂
	2021	OCH ₃ ^b	Cl	H	CHO
	2022	OCH ₃ ^b	Cl	H	COOH
	2023	OCH ₃ ^b	Cl	H	CH ₂ OH
	2024	OCH ₃ ^b	Cl	H	Azúcar
25	2025	OCH ₃ ^b	Cl	H	compuesto C-glicosil
	2026	OCH ₃ ^b	Cl	OH	OH
	2027	OCH ₃ ^b	Cl	OH	D-glucitol
	2028	OCH ₃ ^b	Cl	OH	SO ₃ H
30	2029	OCH ₃ ^b	Cl	OH	PO ₃ H ₂
	2030	OCH ₃ ^b	Cl	OH	CHO
	2031	OCH ₃ ^b	Cl	OH	COOH
	2032	OCH ₃ ^b	Cl	OH	CH ₂ OH
	2033	OCH ₃ ^b	Cl	OH	Azúcar
35	2034	OCH ₃ ^b	Cl	OH	compuesto C-glicosil
	2035	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	OH
	2036	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	D-glucitol
	2037	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	SO ₃ H
40	2038	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
	2039	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	CHO
	2040	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	COOH
	2041	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
	2042	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	Azúcar
45	2043	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	compuesto C-glicosil
	2044	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	OH
	2045	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	D-glucitol
	2046	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	SO ₃ H
50	2047	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
	2048	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	CHO
	2049	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	COOH
	2050	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	CH ₂ OH
	2051	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	Azúcar
55	2052	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	compuesto C-glicosil
	2053	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	OH
	2054	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	D-glucitol
	2055	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
60	2056	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	2057	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	CHO
	2058	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	COOH
	2059	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	2060	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	Azúcar
65	2061	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil

ES 2 291 974 T3

	2062	OCH ₃ ^b	Cl	SH	OH
5	2063	OCH ₃ ^b	Cl	SH	D-glucitol
	2064	OCH ₃ ^b	Cl	SH	SO ₃ H
	2065	OCH ₃ ^b	Cl	SH	PO ₃ H ₂
	2066	OCH ₃ ^b	Cl	SH	CHO
10	2067	OCH ₃ ^b	Cl	SH	COOH
	2068	OCH ₃ ^b	Cl	SH	CH ₂ OH
	2069	OCH ₃ ^b	Cl	SH	Azúcar
	2070	OCH ₃ ^b	Cl	SH	compuesto C-glicosil
15	2071	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	OH
	2072	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	D-glucitol
	2073	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
	2074	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	2075	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	CHO
20	2076	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	COOH
	2077	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
	2078	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	Azúcar
	2079	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	compuesto C-glicosil
25	2080	OCH ₃ ^b	CN	H	OH
	2081	OCH ₃ ^b	CN	H	D-glucitol
	2082	OCH ₃ ^b	CN	H	SO ₃ H
	2083	OCH ₃ ^b	CN	H	PO ₃ H ₂
	2084	OCH ₃ ^b	CN	H	CHO
30	2085	OCH ₃ ^b	CN	H	COOH
	2086	OCH ₃ ^b	CN	H	CH ₂ OH
	2087	OCH ₃ ^b	CN	H	Azúcar
	2088	OCH ₃ ^b	CN	H	compuesto C-glicosil
35	2089	OCH ₃ ^b	CN	OH	OH
	2090	OCH ₃ ^b	CN	OH	D-glucitol
	2091	OCH ₃ ^b	CN	OH	SO ₃ H
	2092	OCH ₃ ^b	CN	OH	PO ₃ H ₂
	2093	OCH ₃ ^b	CN	OH	CHO
40	2094	OCH ₃ ^b	CN	OH	COOH
	2095	OCH ₃ ^b	CN	OH	CH ₂ OH
	2096	OCH ₃ ^b	CN	OH	Azúcar
	2097	OCH ₃ ^b	CN	OH	compuesto C-glicosil
45	2098	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	OH
	2099	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	D-glucitol
	2100	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	SO ₃ H
	2101	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
	2102	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	CHO
50	2103	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	COOH
	2104	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	CH ₂ OH
	2105	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	Azúcar
	2106	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	compuesto C-glicosil
55	2107	OCH ₃ ^b	CN	Cl	OH
	2108	OCH ₃ ^b	CN	Cl	D-glucitol
	2109	OCH ₃ ^b	CN	Cl	SO ₃ H
	2110	OCH ₃ ^b	CN	Cl	PO ₃ H ₂
	2111	OCH ₃ ^b	CN	Cl	CHO
60	2112	OCH ₃ ^b	CN	Cl	COOH
	2113	OCH ₃ ^b	CN	Cl	CH ₂ OH
	2114	OCH ₃ ^b	CN	Cl	Azúcar
	2115	OCH ₃ ^b	CN	Cl	compuesto C-glicosil
65	2116	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	OH

ES 2 291 974 T3

	2117	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	D-glucitol
5	2118	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
	2119	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	2120	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	CHO
	2121	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	COOH
10	2122	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	2123	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	Azúcar
	2124	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	2125	OCH ₃ ^b	CN	SH	OH
	2126	OCH ₃ ^b	CN	SH	D-glucitol
15	2127	OCH ₃ ^b	CN	SH	SO ₃ H
	2128	OCH ₃ ^b	CN	SH	PO ₃ H ₂
	2129	OCH ₃ ^b	CN	SH	CHO
	2130	OCH ₃ ^b	CN	SH	COOH
20	2131	OCH ₃ ^b	CN	SH	CH ₂ OH
	2132	OCH ₃ ^b	CN	SH	Azúcar
	2133	OCH ₃ ^b	CN	SH	compuesto C-glicosil
	2134	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	OH
	2135	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	D-glucitol
25	2136	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	SO ₃ H
	2137	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	2138	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	CHO
	2139	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	COOH
30	2140	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
	2141	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	Azúcar
	2142	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	compuesto C-glicosil
	2143	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	OH
35	2144	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	D-glucitol
	2145	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
	2146	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
	2147	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	CHO
40	2148	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	COOH
	2149	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
	2150	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	Azúcar
	2151	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	compuesto C-glicosil
	2152	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	OH
45	2153	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	D-glucitol
	2154	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
	2155	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
	2156	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	CHO
50	2157	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	COOH
	2158	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
	2159	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	Azúcar
	2160	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	compuesto C-glicosil
55	2161	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
	2162	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	D-glucitol
	2163	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
	2164	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
60	2165	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
	2166	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
	2167	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
	2168	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	Azúcar
65	2169	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	compuesto C-glicosil
	2170	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	OH
	2171	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	D-glucitol

ES 2 291 974 T3

	2172	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	S0 ₃ H
5	2173	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
	2174	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	CHO
	2175	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	COOH
10	2176	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
	2177	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	Azúcar
	2178	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	compuesto C-glicosil
15	2179	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
	2180	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-glucitol
	2181	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	S0 ₃ H
20	2182	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
	2183	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
	2184	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
25	2185	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	2186	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	Azúcar
	2187	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
30	2188	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	OH
	2189	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	D-glucitol
	2190	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	S0 ₃ H
35	2191	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
	2192	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	CHO
	2193	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	COOH
40	2194	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
	2195	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	Azúcar
	2196	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	compuesto C-glicosil
45	2197	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
	2198	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-glucitol
	2199	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	S0 ₃ H
50	2200	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
	2201	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
	2202	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
55	2203	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
	2204	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	Azúcar
	2205	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	compuesto C-glicosil
60	2206	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	OH
	2207	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	D-glucitol
	2208	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	S0 ₃ H
65	2209	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
	2210	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	CHO
	2211	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	COOH
	2212	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
	2213	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	Azúcar
	2214	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	compuesto C-glicosil
	2215	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	OH
	2216	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	D-glucitol
55	2217	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	S0 ₃ H
	2218	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
	2219	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	CHO
60	2220	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	COOH
	2221	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
	2222	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	Azúcar
	2223	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	compuesto C-glicosil
65	2224	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
	2225	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-glucitol
	2226	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	S0 ₃ H

ES 2 291 974 T3

	2227	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
5	2228	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
	2229	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
	2230	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
	2231	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	Azúcar
10	2232	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	compuesto C-glicosil
	2233	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	OH
	2234	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	D-glucitol
	2235	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
	2236	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
15	2237	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
	2238	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
	2239	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
	2240	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	Azúcar
20	2241	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	compuesto C-glicosil
	2242	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
	2243	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-glucitol
	2244	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
	2245	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
25	2246	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
	2247	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
	2248	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
	2249	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	Azúcar
30	2250	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	compuesto C-glicosil
	2251	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	OH
	2252	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	D-glucitol
	2253	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
	2254	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
35	2255	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	CHO
	2256	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	COOH
	2257	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
	2258	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	Azúcar
40	2259	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	compuesto C-glicosil
	2260	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
	2261	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-glucitol
	2262	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
	2263	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
45	2264	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
	2265	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
	2266	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
	2267	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	Azúcar
50	2268	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	compuesto C-glicosil

^a opcionalmente sustituido con uno, dos o tres F

^b opcionalmente sustituido con dos o tres F

55

TABLA 4

número de fila	R1	R2	R4	R5
1	orto	orto	3-	orto
2	orto	orto	3-	meta
3	orto	orto	3-	para
4	orto	orto	2-	orto

60

65

ES 2 291 974 T3

5	orto	orto	2-	meta
6	orto	orto	2-	para
7	orto	meta	3-	orto
8	orto	meta	3-	meta
9	orto	meta	3-	para
10	orto	meta	2-	orto
11	orto	meta	2-	meta
12	orto	meta	2-	para
13	orto	para	3-	orto
14	orto	para	3-	meta
15	orto	para	3-	para
16	orto	para	2-	orto
17	orto	para	2-	meta
18	orto	para	2-	para
19	meta	orto	3-	orto
20	meta	orto	3-	meta
21	meta	orto	3-	para
22	meta	orto	2-	orto
23	meta	orto	2-	meta
24	meta	orto	2-	para
25	meta	meta	3-	orto
26	meta	meta	3-	meta
27	meta	meta	3-	para
28	meta	meta	2-	orto
29	meta	meta	2-	meta
30	meta	meta	2-	para
31	meta	para	3-	orto
32	meta	para	3-	meta
33	meta	para	3-	para
34	meta	para	2-	orto
35	meta	para	2-	meta
36	meta	para	2-	para
37	para	orto	3-	orto
38	para	orto	3-	meta
39	para	orto	3-	para
40	para	orto	2-	orto
41	para	orto	2-	meta
42	para	orto	2-	para
43	para	meta	3-	orto
44	para	meta	3-	meta
45	para	meta	3-	para
46	para	meta	2-	orto
47	para	meta	2-	meta
48	para	meta	2-	para
49	para	para	3-	orto
50	para	para	3-	meta
51	para	para	3-	para
52	para	para	2-	orto
53	para	para	2-	meta
54	para	para	2-	para

La Tabla 5 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es H, R² es F, R⁴ es OH y R⁵ es OH (i.e. Tabla 3, lista 1) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las líneas de la Tabla 4.

ES 2 291 974 T3

1	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
2	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
3	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
4	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
5	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
6	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
7	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
8	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
9	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
10	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
11	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
12	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
13	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
14	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
15	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
16	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
17	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-
18	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil-fenilazetidin-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)]	-3-hidroxipropil]-1-

La Tabla 6 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es H, R² es F, R⁴ es OH y R⁵ es D-glucitol (i.e. Tabla 3, lista 2) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

1	(1 S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(2-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
2	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(2-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-exo-1-
3	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(2-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
4	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(2-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
5	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(2-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
6	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(2-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
7	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(3-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
8	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(3-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
9	(1 S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3'-[3S]-3-(3-fluorofenil)]-2-il)-D-glucitol	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-

	fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol
5	10 (1 S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-il)-D-glucitol
10	11 (1 S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol
15	12 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol
20	13 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2-il)-D-glucitol
25	14 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol
30	15 (1 S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol
35	16 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-il)-D-glucitol
40	17 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol
45	18 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol

La Tabla 7 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es H, R² es F, R⁴ es OH y R⁵ es SO₃H (i.e. Tabla 3, lista 3) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

30	1 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2-sulfónico
35	2 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3-sulfónico
40	3 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-sulfónico
45	4 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-sulfónico
50	5 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3 S)-3-(2-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3-sulfónico
55	6 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4-sulfónico
60	7 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2-sulfónico
65	8 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3-sulfónico
	9 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-sulfónico
	10 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-sulfónico
	11 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3-sulfónico
	12 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4-sulfónico
	13 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2-sulfónico
	14 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3-sulfónico
	15 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-sulfónico
	16 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-fluorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-sulfónico

5	17	ácido 4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-sulfónico
	18	ácido 4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-sulfónico

La Tabla 8 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es H, R² es F, R⁴ es OH y R⁵ es PO₃H₂ (i.e. Tabla 3, lista 4) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

10	1	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
15	2	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
20	3	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
25	4	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
30	5	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
35	6	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
40	7	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
45	8	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
50	9	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
	10	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
	11	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
	12	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
	13	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
	14	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
	15	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
	16	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
	17	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
	18	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico

55 La Tabla 9 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es un OH(i.e. Tabla 3, lista 5) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

60	1	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-1-fenilazetidin-2-ona
	2	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-1-fenilazetidin-2-ona
	3	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-1-fenilazetidin-2-ona
	4	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-1-fenilazetidin-2-ona
	5	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-1-fenilazetidin-2-ona
65	6	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-1-fenilazetidin-2-ona

ES 2 291 974 T3

La Tabla 10 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es D-glucitol (i.e. Tabla 3, lista 6) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

5	1	(1S)-1,5-anhidro-1-(3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)bifenil-2-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-	
10	2	(1S)-1,5-anhidro-1-(3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-	
15	3	(1S)-1,5-anhidro-1-(3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)bifenil-4-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-	
20	4	(1S)-1,5-anhidro-1-(2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)bifenil-2-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-	
25	5	(1S)-1,5-anhidro-1-(2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-	
30	6	(1S)-1,5-anhidro-1-(2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)bifenil-4-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-	

La Tabla 11 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es un SO₃H (i.e. Tabla 3, lista 7) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

25	1	ácido 3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-2-sulfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
30	2	ácido 3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-3-sulfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
35	3	ácido 3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-4-sulfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
40	4	ácido 2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-2-sulfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
45	5	ácido 2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-3-sulfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
50	6	ácido 2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-4-sulfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	

La Tabla 12 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es un PO₃H₂ (i.e. Tabla 3, lista 8) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

45	1	ácido (3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-2-il) fosfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
50	2	ácido (3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-3-il) fosfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
55	3	ácido (3'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-4-il) fosfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
60	4	ácido (2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-2-il) fosfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
65	5	ácido (2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-3-il) fosfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	
	6	ácido (2'-hidroxi-4'-(2S,3R)-bifenil-4-il) fosfónico	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-	oxo-1-fenilazetidin-2-	

La Tabla 13 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es Cl, R⁴ es un OH y R⁵ es un OH (i.e. Tabla 3, lista 9) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

65	1	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-2-ona)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-	
	2	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-2-one.)	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-	

ES 2 291 974 T3

	3	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
5	4	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
	5	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
10	6	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
	7	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
15	8	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibiphenyl-4-il)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)		-3-hidroxipropil]-1-
	9	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
20	10	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
	11	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
25	12	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
	13	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
30	14	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
	15	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
35	16	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
	17	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil fenilazetidin-2-ona	-4-il)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-
40	18	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil -4-il)-3-[(3S)-3-(4clorofenil)	-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona	

La Tabla 14 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es Cl, R⁴ es un OH y R⁵ es D-glucitol (i.e. Tabla 3, lista 10) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

	1	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
45	2	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
	3	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
50	4	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
	5	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
55	6	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
	7	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
60	8	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
	9	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
65	10	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-
	11	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)	-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-

ES 2 291 974 T3

	fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol			
5	12 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol			
10	13 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2-il)-D-glucitol			
15	14 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol			
20	15 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol			
25	16 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-il)-D-glucitol			
30	17 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol			
35	18 (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-chlorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol			

La Tabla 15 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es Cl, R⁴ es un OH y R⁵ es SO₃H (i.e. Tabla 3, lista 11) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

25	1 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2- sulfónico			
30	2 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3- sulfónico			
35	3 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4- sulfónico			
40	4 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2- sulfónico			
45	5 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3- sulfónico			
50	6 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(2-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4- sulfónico			
55	7 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2- sulfónico			
60	8 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3- sulfónico			
65	9 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-cloropheiiyl)-3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4- sulfónico			
	10 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2- sulfónico			
	11 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3- sulfónico			
	12 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(3-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4- sulfónico			
	13 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2- sulfónico			
	14 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3- sulfónico			
	15 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4- sulfónico			
	16 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2- sulfónico			
	17 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3- sulfónico			
	18 ácido 4'-(2S,3R) -3-[(3S)-3-(4-clorofenil) -3-hidroxipropil]-4- oxo-1-fenilazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4- sulfónico			

ES 2 291 974 T3

La Tabla 16 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es un H, R² es Cl, R⁴ es un OH y R⁵ es PO₃H₂ (i.e. Tabla 3, lista 12) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

5	1	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
10	2	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
15	3	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
20	4	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
25	5	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
30	6	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
35	7	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
40	8	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
45	9	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
	10	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
	11	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
	12	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
	13	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
	14	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
	15	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
	16	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
	17	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
	18	ácido (4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico

La Tabla 17 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es F, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es un OH (i.e. Tabla 3, lista 13) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

50	1	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
55	2	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
60	3	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
65	4	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
	5	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
	6	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
	7	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil-fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(3-fluorophenyl)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-

ES 2 291 974 T3

8	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
9	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
10	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
11	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
12	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
13	(3R,4S)-4-(2',3-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
14	(3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
15	(3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
16	(3R,4S)-4-(2,2'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
17	(3R,4S)-4-(2,3'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-
18	(3R,4S)-4-(2,4'-dihidroxibifenil fenilpropil)azetidin-2-ona	-4-il)-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-

La Tabla 18 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es F, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es D-glucitol (i.e. Tabla 3, lista 14) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

1	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
2	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
3	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
4	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
5	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
6	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-1-(2-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
7	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
8	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
9	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
10	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
11	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
12	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-2'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-1-(3-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
13	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-2-il)-D-glucitol	-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
14	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol	-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
15	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-
16	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-oxoazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol	-1-(4-fluorofenil)	-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-

ES 2 291 974 T3

	oxoazetidin-2-il}- 2'-hidroxibifenil -2-il)-D-glucitol
17	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}- 2'-hidroxibifenil -3-il)-D-glucitol
18	(1S)-1,5-anhidro-1-(4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}- 2'- hidroxibifenil -4-il)-D-glucitol

La Tabla 19 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es F, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es SO₃H (i.e. Tabla 3, lista 15) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

10

1	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2-sulfónico
2	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3- sulfónico
3	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4- sulfónico
4	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2- sulfónico
5	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3- sulfónico
6	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4- sulfónico
7	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(3-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2- sulfónico
8	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(3-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3- sulfónico
9	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(3-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4- sulfónico
10	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(3 -fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2- sulfónico
11	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(3-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-phenylpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3- sulfónico
12	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(3-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4- sulfónico
13	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2- sulfónico
14	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3- sulfónico
15	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4- sulfónico
16	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2- sulfónico
17	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -3- sulfónico
18	ácido 4'-{(2S,3R) -1-(4-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -4- sulfónico

55

La Tabla 20 enumera los compuestos revelados por sustitución de la Fórmula VIII en donde R¹ es F, R² es un H, R⁴ es un OH y R⁵ es PO₃H₂ (i.e. Tabla 3, lista 16) de acuerdo con las posiciones definidas por todas las filas de la Tabla 4.

60

1	ácido (4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-phenylpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -2- il)fosfónico
2	ácido (4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -3-il)fosfónico
3	ácido (4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil -4-il)fosfónico
4	ácido (4'-{(2S,3R) -1-(2-fluorofenil) -3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4- oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil -2-il)fosfónico

65

5	ácido (4'-(2S,3R)-1-(2-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
6	ácido (4'-(2S,3R)-1-(2-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
7	ácido (4'-(2S,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
8	ácido (4'-(2S,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
9	ácido (4'-(2S,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
10	ácido (4'-(2S,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
15	ácido (4'-(2S,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
20	ácido (4'-(2S,3R)-1-(3-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
25	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
30	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
35	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
40	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
45	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
50	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico
55	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-2-il)fosfónico
60	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico
65	ácido (4'-(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-oxoazetidin-2-il}-2'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el aspirante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aún cuando se ha tenido un gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 51869803 P [0001]
- US 60549577 B [0001]
- US 60592529 B [0001]
- US 60614005 B [0001]
- US 6498156 B [0003] [0018]
- WO 0250027 A [0003] [0086]
- EP 0524595 A [0003]
- WO 02066464 A [0003]
- WO 04004778 A [0018]
- US 20030186952 A [0018]
- WO 2000017164 A [0018]
- WO 2004010948 A [0021]
- US 4536516 A [0024]

ES 2 291 974 T3

- US 4623660 A [0024]
- US 4418068 A [0024]
- 5 • US 4839155 A [0024]
- US 6395770 B [0024]
- US 6380405 B [0024]
- 10 • US 6239167 B [0024]
- US 5756470 A [0042]
- 15 • WO 2002066464 A [0042]
- US 20030119757 A [0054]
- US 6080778 A [0054]
- 20 • US 20030013699 A [0054]
- US 20030119809 A [0054]
- WO 9716424 A [0086]
- 25 • WO 9526334 A [0086]
- WO 9508532 A [0086]
- 30 • WO 9302048 A [0086]

Literatura no-patente citada en la descripción

- SHUGUI *et al. Chem. Abs.*, 1991, 457299 [0004]
- 35 • *Nature*, 2000, vol. 406 (6792), 203-7 [0018]
- *Current Opinion in Investigational Drugs.*, 2003, vol. 4 (3), 291-297 [0018]
- 40 • *Current Opinion in Investigational Drugs.*, 2003, vol. 3 (9), 291-297 [0018]
- *Clin Pharmacol Ther.*, 1990, vol. 48 (2), 189-94 [0018]
- *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, 941 [0018]
- 45 • Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts. *American Chemical Society* [0035]
- RICHARD J.; LEWIS, SR. Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 12th Edition. *Van Nostrand Reinhold Co.* [0042]
- 50 • DETMERS *et al. Biochim Biophys. Acta*, 2000, vol. 1486, 243-252 [0045]
- MAEHR. *J. Chem. Ed.*, 1985, vol. 62, 114-120 [0056]
- T. W. GREENE. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991 [0060]
- 55 • *Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols*, 10-86 [0060]
- BURNETT *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11 February 2002, vol. 12 (3), 315-8 [0078]
- 60 • *J. Lipid Res.*, October 1999, vol. 40 (10), 1747-57 [0078]
- SCHNITZER-POLOKOFF, R. *et al. Comp. Biochem. Physiol.*, 1991, vol. 99A (4), 665-670 [0080]
- HILGERS *et al. Pharm. Res.*, 1990, vol. 7, 902 [0082]
- 65 • WANG. *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, 4335-4338 [0146]
- *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, vol. 7 (9), 2761 [0178]

REIVINDICACIONES

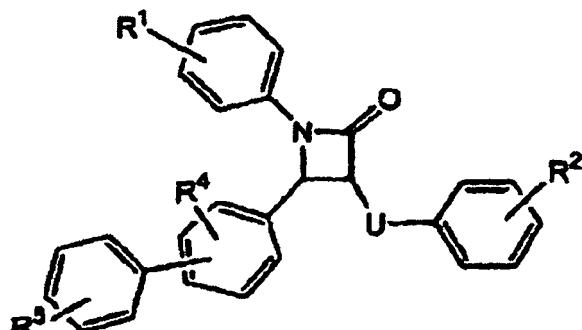
1. Un compuesto de fórmula:

5

10

15

20



en donde

25

R¹ representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente del H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, etilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, fenil, bencil, fenoxi, benciloxi, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato;

35

R² representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-alquil inferior, metilenodioxi, etilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato;

40

R⁴ representa uno, dos, tres o cuatro residuos seleccionados independientemente de H, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, hidroxi alquil inferior, -CN, CF₃, nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato;

45

R⁵ representa uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OH, alquil inferior, -O-alquil inferior, metilenodioxi, etilenodioxi, hidroxi alquil inferior, -CN, -CF₃, nitro, -SH, -S-alquil inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, acil, carboxi, alcoxicarbonil, carboxialquil, carboxamido, alquilsulfóxido, acilamino, amidino, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, un azúcar, un poliol, un glucurónido y un azúcar carbamato; con la condición que cuando R⁵ sea un hidrógeno, R⁴ es -OH, -SH o -B(OH)₂;

50

U es alquieno (C₂-C₆) en el cual uno o más -CH₂- se pueden reemplazar por un radical seleccionado de -S-, -S(O)-, -SO₂-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -CHF-, -CF₂-, -CH(O-alquil inferior)-, -CH(O-acil inferior)-, -CH(OSO₃H)-, -CH(OPO₃H₂)-, -CH(OB(OH)₂)-, o -NOH-; con la condición que

55

(1) R⁵ no puede ser -CN; 2,5-dimetoxi; 2,6-dimetoxi o halógeno cuando ninguno de R⁴ y R⁵ incluye un grupo -OH, amino, alquil inferior, O-alquil inferior, alcoxicarbonil, -B(OH)₂, -PO₃H₂ o -SO₃H;

60

(2) los residuos -CH₂- adyacentes en U no pueden ser reemplazados por -S-, -S(O)-, -SO₂- o -O-; y

(3) los residuos -S-, -S(O)-, -SO₂-, -O- y -NH- en U no pueden ser separados solamente por un solo átomo de carbón.

65

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde U se selecciona de -CH₂CH₂CH(OH)-, -SCH₂CH₂- , -S(O)CH₂CH₂- , -S(O)CH₂CH(OH)-, -SCH₂C(=O)-, -SCH₂CH(OH)-, -CH(OH)CH₂CH₂- , -CH(OH)CH₂CH(OH)-, -(CH₂)₃CH(OH)- y -(CH₂)₄- , en donde el extremo izquierdo de la cadena es el punto de unión al anillo de la azetidinona y el extremo derecho de la cadena es el punto de unión al anillo fenil.

ES 2 291 974 T3

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde U es -CH₂CH₂CH(OH)-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

5 R¹ representa uno o dos residuos;

R² representa uno o dos residuos;

10 R⁴ representa uno o dos residuos; y

15 R⁵ representa uno o dos residuos.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde

15 R¹ representa un residuo;

R² representa un residuo;

20 R⁴ representa un residuo; y

R⁵ representa un residuo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R¹, R² y R⁴ se seleccionan de H, halógeno, -OH, y metoxi.

25 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde al menos uno de R¹, R², R⁴ y R⁵ se seleccionan de un azúcar, un glucurónido y un azúcar carbamato.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde al menos uno de R¹, R², R⁴ y R⁵ se seleccionan de SO₃H y PO₃H₂.

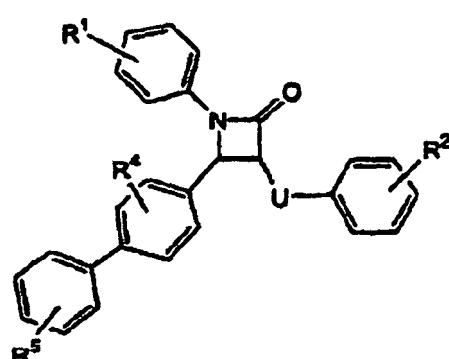
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R³ se selecciona de hidrógeno e hidroxi.

35 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R⁴ es un hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R⁴ es un OH.

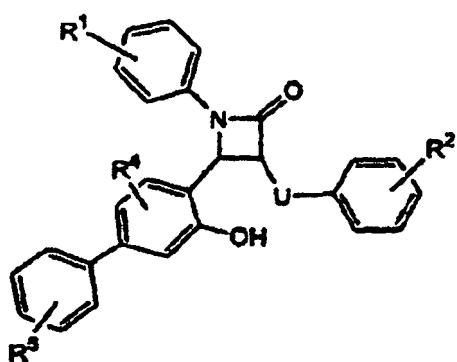
40 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R⁵ se selecciona del halógeno, hidroxi, alquil inferior, -O-alquil inferior, CF₃, alquilsulfonil, arilsulfonil, hidroximetil, formil, ciano, N,N-dimetilsulfonamido, carboxi, nitro, acetamido, dialquilamino, metiltio, vinil, metilenodioxi, etilenodioxi, carboximetil, -PO₃H₂, mercapto, -SO₃H, -B(OH)₂, un azúcar y un glucurónido.

45 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula

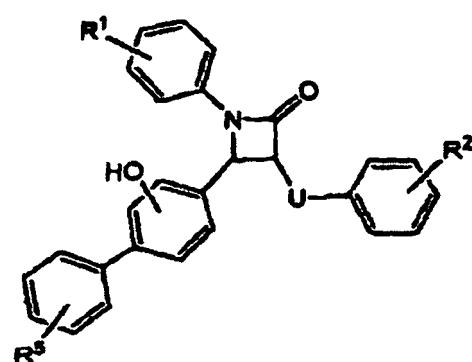


ES 2 291 974 T3

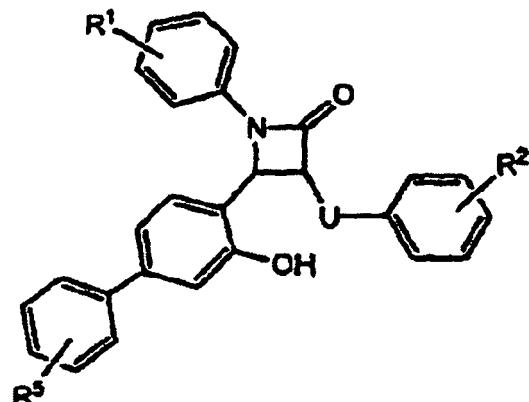
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 de fórmula



15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 de fórmula



16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 de fórmula

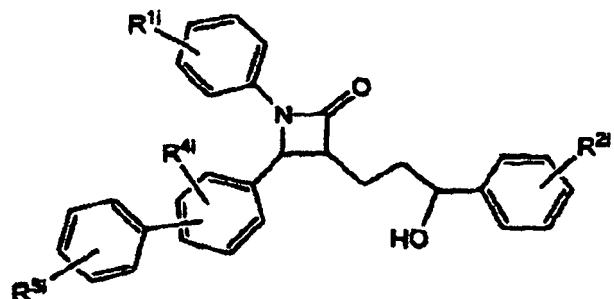


65 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 en donde R¹ es un H.

ES 2 291 974 T3

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula

5



10

15

20 en donde

R¹ⁱ y R²ⁱ se seleccionan independientemente del H, F, Cl, CH₃, CN, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, CF₃, CF₂H, y CH₂F;

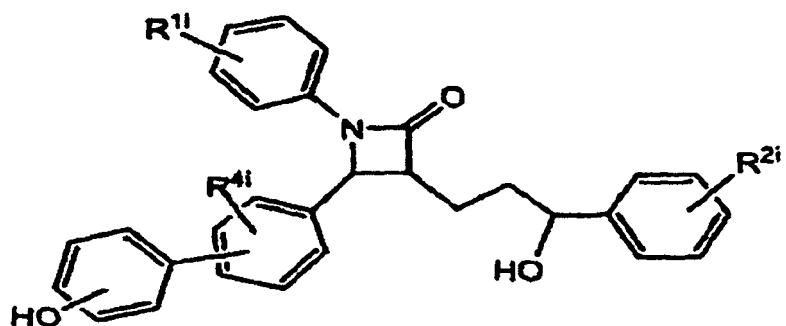
R⁴ⁱ se selecciona del H, F, Cl, CH₃, OCH₃, OH, B(OH)₂, y SH; y

25

R⁵ⁱ se selecciona del OH, SO₃H, PO₃H₂, CH₂OH, COOH, CHO y un azúcar.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde R⁵ⁱ es un -OH de fórmula

30



35

40

45

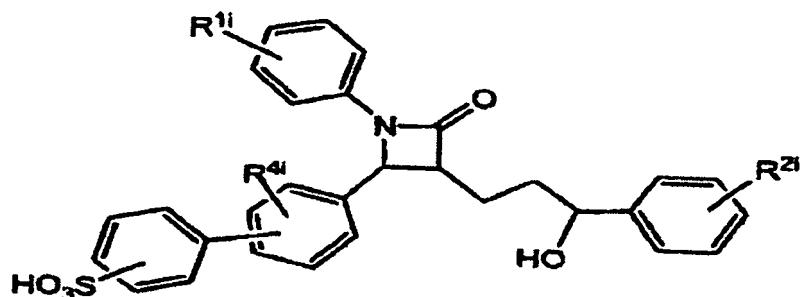
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde R⁵ⁱ es un -SO₃H de fórmula

50

55

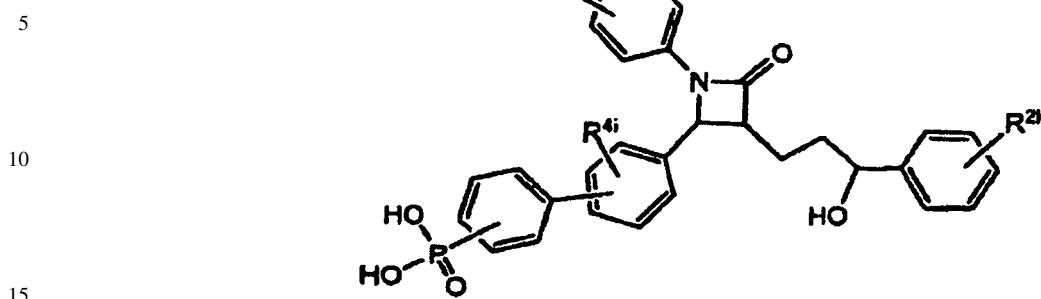
60

65

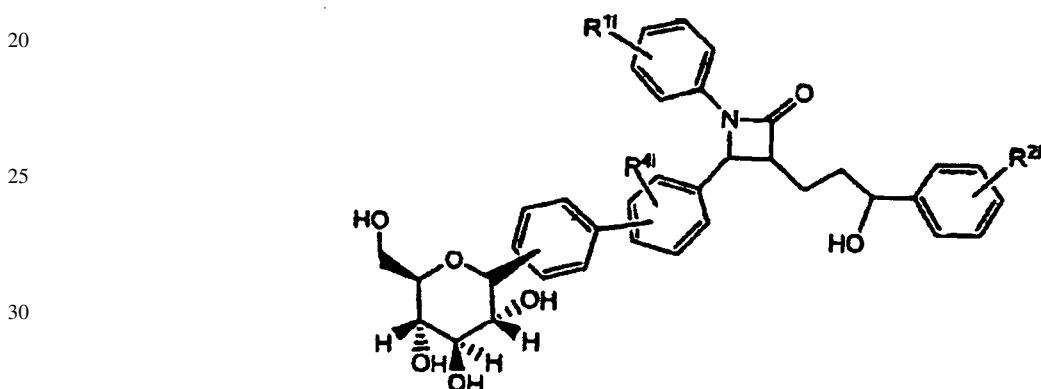


ES 2 291 974 T3

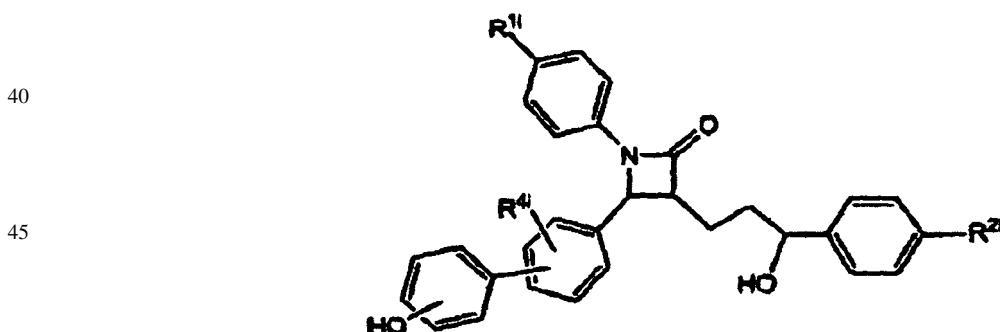
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde R⁵ⁱ es un -PO₃H₂ de fórmula



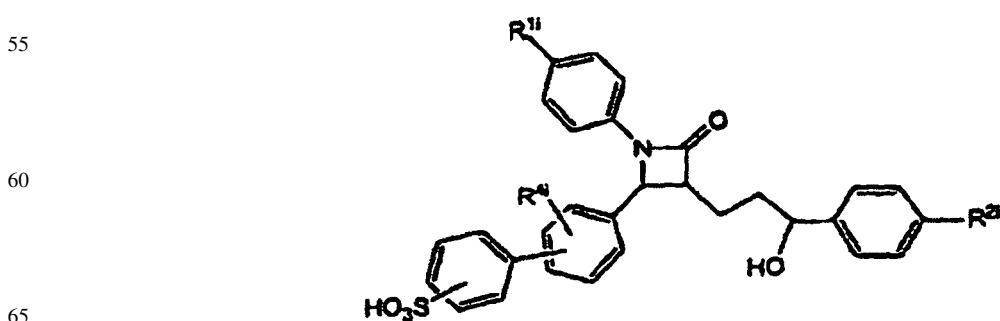
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde R⁵ⁱ es un D-glucitol de fórmula



35 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde R⁵ⁱ es un -OH de fórmula



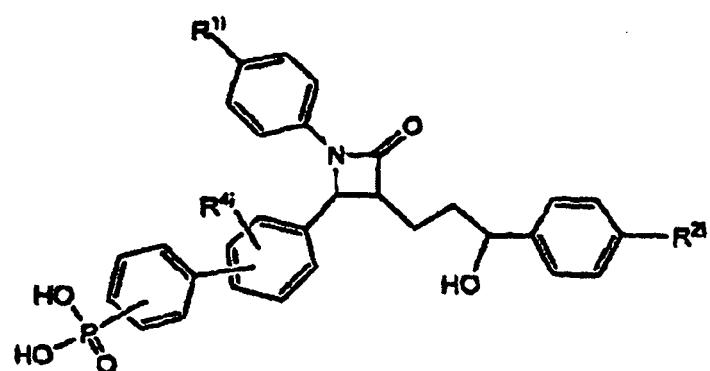
50 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en donde R⁵ⁱ es un -SO₃H de fórmula



ES 2 291 974 T3

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en donde R⁵ⁱ es un -PO₃H₂ de fórmula

5



10

15

20

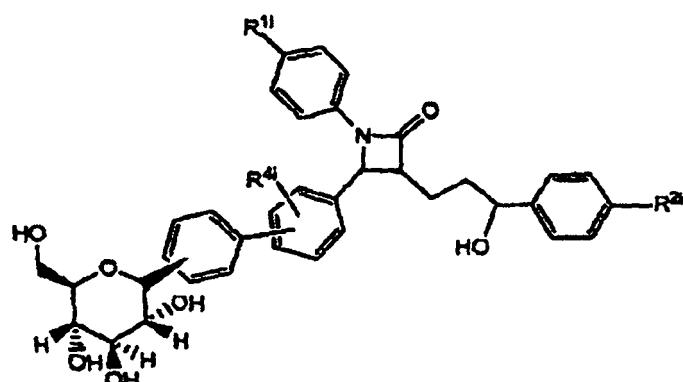
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en donde R⁵ⁱ es un D-glucitol de fórmula

25

30

35

40



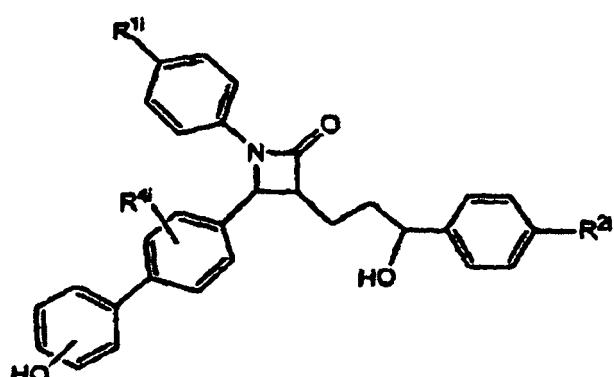
45

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde R⁵ⁱ es un -OH de fórmula

50

55

60



65

ES 2 291 974 T3

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde R⁵ⁱ es un -OH de fórmula

5

10

15

20

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en donde R⁵ⁱ es un -SO₃H de fórmula

25

30

35

40

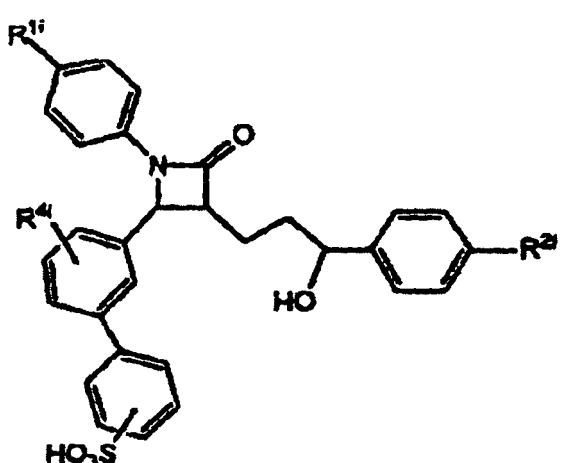
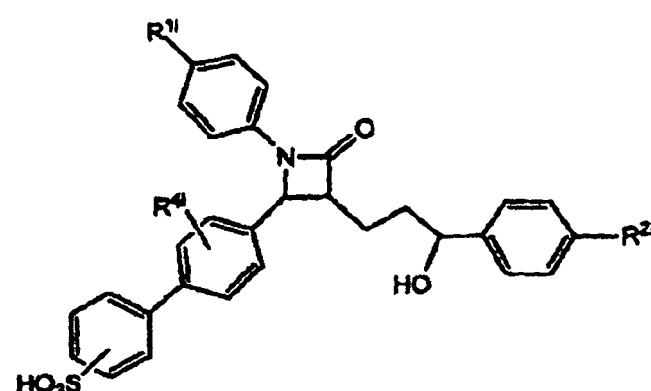
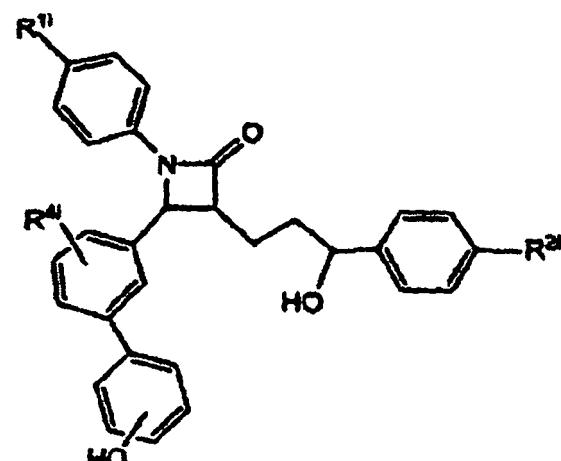
30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en donde R⁵ⁱ es un -SO₃H de fórmula

45

50

55

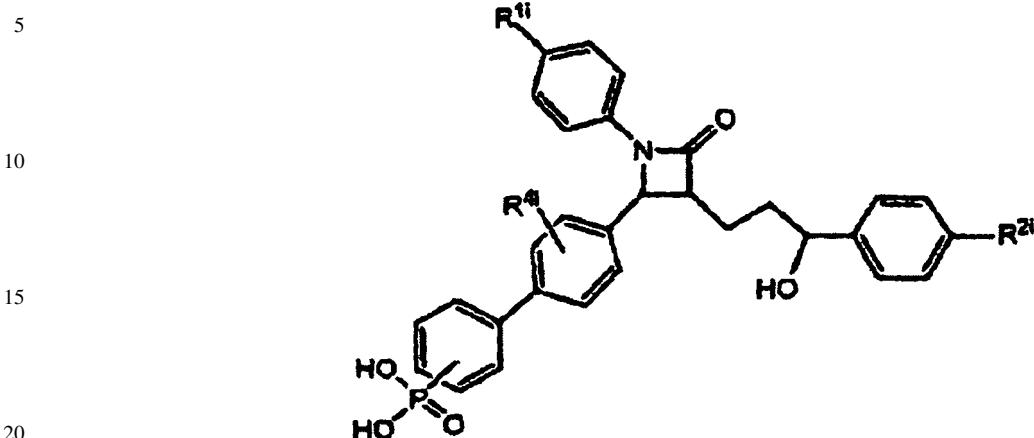
60



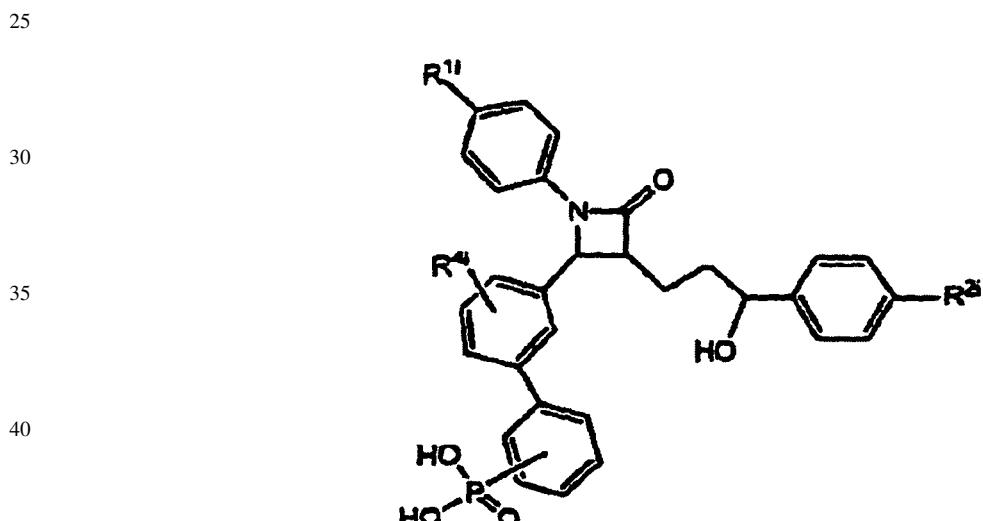
65

ES 2 291 974 T3

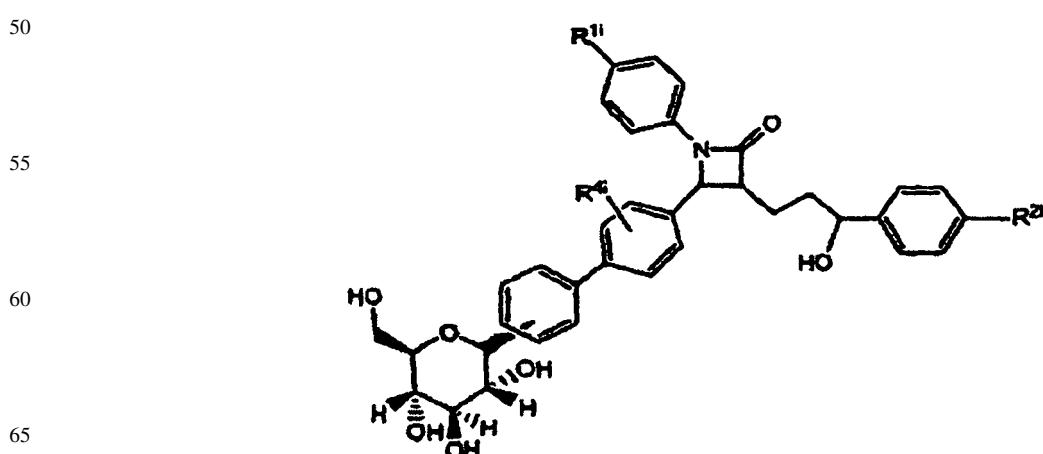
31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 en donde R⁵ⁱ es un -PO₃H₂ de fórmula



32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 en donde R⁵ⁱ es un -PO₃H₂ de fórmula

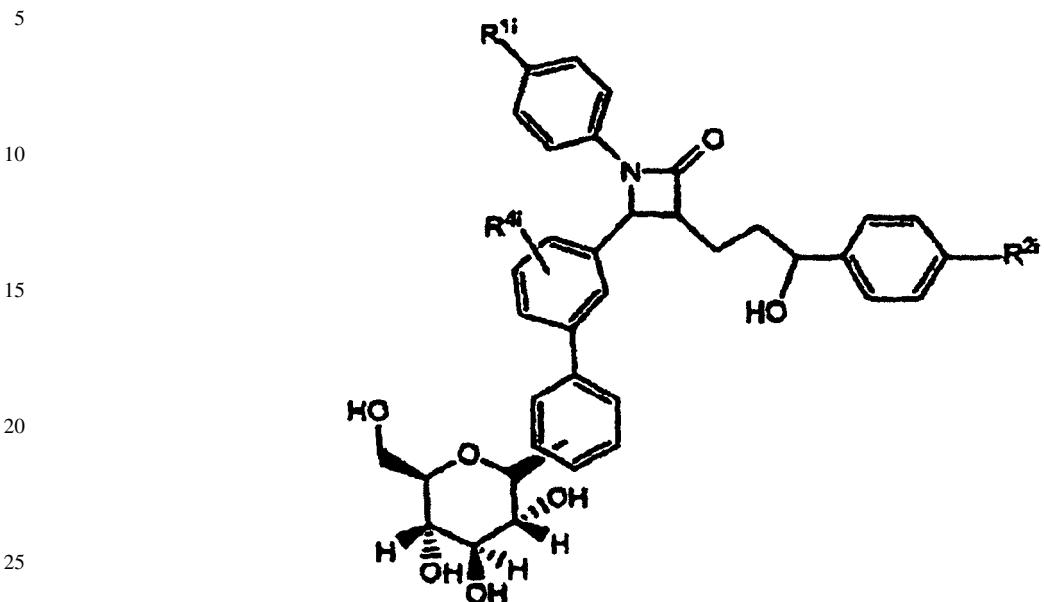


33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en donde R⁵ⁱ es un D-glucitol de fórmula



ES 2 291 974 T3

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en donde R⁵ⁱ es un D-glucitol de fórmula



- 30 35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-34 en donde R⁴ⁱ es un OH.
36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en donde R⁴ⁱ es orto al anillo azetidina.
- 35 37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-34 en donde R⁵ⁱ es un sustituyente orto.
38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-34 en donde R⁵ⁱ es un sustituyente meta.
39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-34 en donde R⁵ⁱ es un sustituyente para.
- 40 40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-34 en donde R¹ⁱ y R²ⁱ se seleccionan del H, Cl y F.
41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 en donde R¹ⁱ es un H.
- 45 42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde dicho azúcar es un D-glucitol
43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 18 en donde
- 50 R¹ es H o 4-fluoro;
- R² es 4-fluoro; y
- R⁴ es H o hidroxi.

55

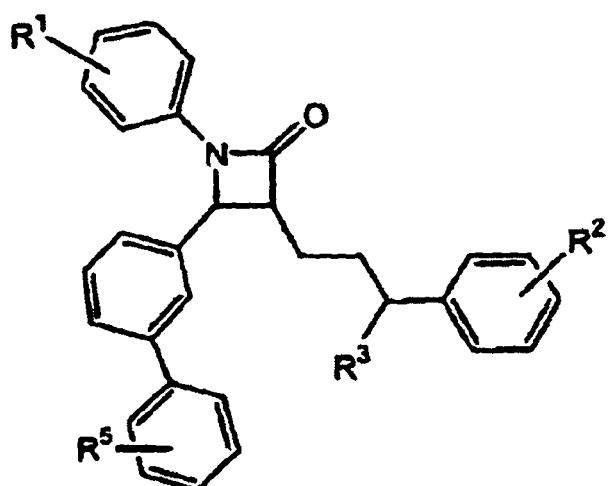
60

65

ES 2 291 974 T3

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula

5



10

15

20

25

en donde

R¹ y R² se seleccionan de H, halógeno, -OH, y metoxi,

30

R³ se selecciona de hidrógeno e hidroxi; y

R⁵ se selecciona de halógeno, hidroxi, alquil inferior, -O-alquil inferior, CF₃, alquilsulfonil y arilsulfonil.

35

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula

40

45

50

55

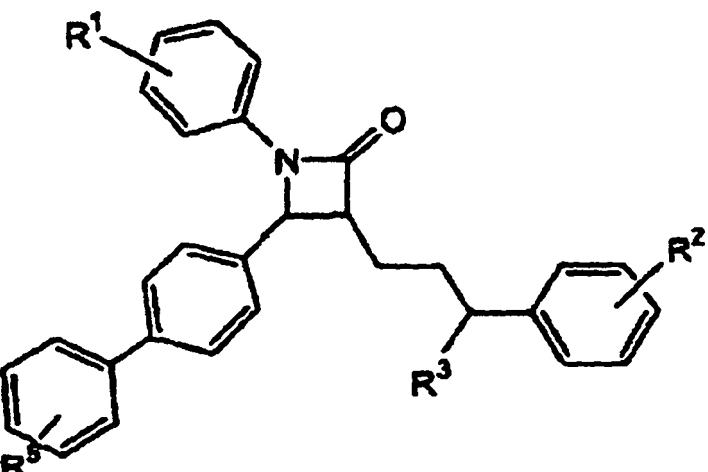
60 en donde

R¹ y R² se seleccionan del H, halógeno, -OH, y metoxi;

R³ se selecciona de hidrógeno e hidroxi; y

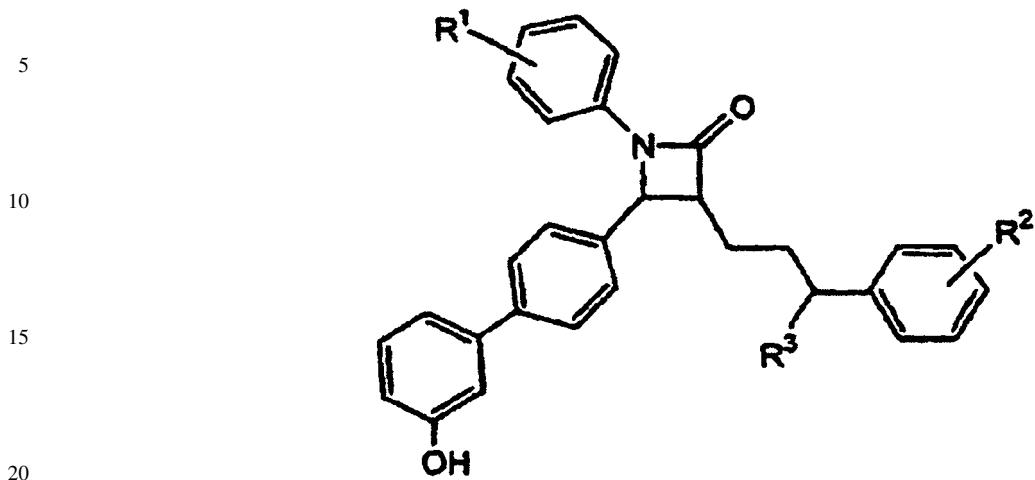
65

R⁵ se selecciona de halógeno, hidroxi, alquil inferior, -O-alquil inferior, CF₃, alquilsulfonil y arilsulfonil.

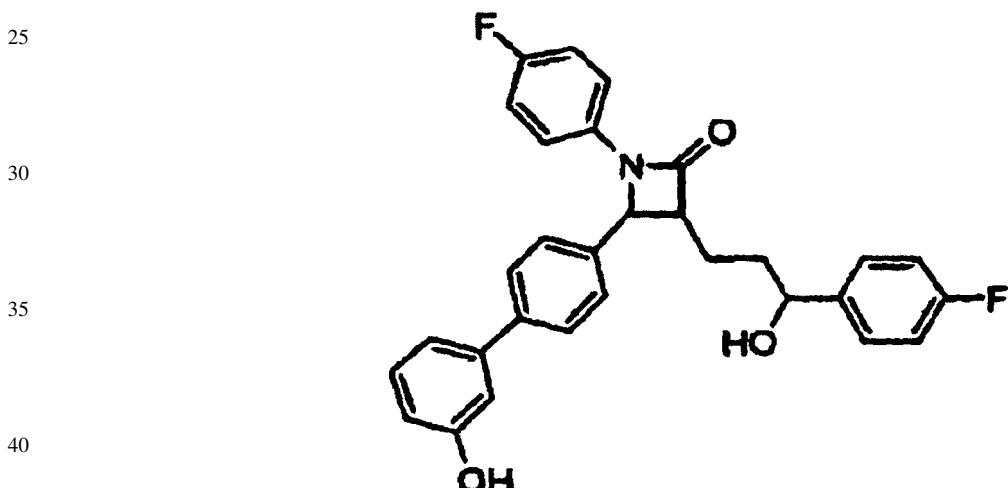


ES 2 291 974 T3

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 de fórmula



47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46 de fórmula



48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 18-34 o 44-47 en donde los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 de azetidin-2-ona están en una configuración relativa *cis*.

49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 18-34 o 44-47 en donde los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 de azetidin-2-ona están en una configuración relativa *trans*.

50 50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 en donde el sustituyente en la posición 3 de azetidin-2-ona es de la *R* configuración absoluta y el sustituyente en la posición 4 de azetidin-2-ona es de la configuración absoluta *S*.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde U es un alquíleno (C_2-C_6) en el cual al menos un $-CH_2-$ se reemplaza por un $-CHOH-$.

55 52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

(1) (1*R*)-1,5-anhidro-1-(4'-(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-4-il)-L-glucitol,

60 (2) (1*S*)-1,5-anhidro-1-(4'-(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il)bifenil-3-il)-L-glucitol,

(3) (1*S*)-1,5-anhidro-1-(4'-(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol,

(4) (1*S*)-1,5-anhidro-1-(4'-(2*S*,3*R*)-3-[*(3S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazendin-2-il)-3'-hidroxibifenil-4-il)-D-glucitol,

ES 2 291 974 T3

(5) (1S)-1,5-anhidro-1-(4'-(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il)bifenil-3-il)-D-glucitol,

5 (6) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(2',3',4'-trimetoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona,

(7) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona,

10 (8) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-mercaptobifenil-4-il)azetidin-2-ona,

(9) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-metoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona,

(10) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-nitrobifenil-4-il)azetidin-2-ona,

15 (11) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-hidroxi-3'-metoxibifenil-4-il)azetidin-2-ona,

(12) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(4'-vinilbifenil-4-il)azetidin-2-ona,

20 (13) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona,

(14) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona,

25 (15) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4-(2-naftil)fenil]azeddin-2-ona,

(16) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona,

30 (17) (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]azetidin-2-ona,

(18) (3R,4S)-1-bifenil-4-il-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)azetidin-2-ona,

35 (19) (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(3'-hidroxibifenil-4-il)-1-fenilazetidin-2-ona,

(20) (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-[3-hidroxi-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1-fenilazetidin-2-ona,

40 (21) (3R,4S)-4-(2',3'-difluorobifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

(22) (3R,4S)-4-(2',4'-dihidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

(23) (3R,4S)-4-(2'-bromo-5'-hidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

50 (24) (3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

(25) (3R,4S)-4-(3,3'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona,

55 (26) (3R,4S)-4-(3,4'-dihidroxibifenil-4-il)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona,

(27) (3R,4S)-4-(3',5'-dihidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

60 (28) (3R,4S)-4-(3',5'-dimetoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

(29) (3R,4S)-4-(3'-butoxibipheyl-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

65 (30) (3R,4S)-4-(3'-etoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

(31) (3R,4S)-4-(3'-fluoro-5'-hidroxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,

ES 2 291 974 T3

- (32) (3R,4S)-4-(3'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,
5
(33) (3R,4S)-4-(4'-aminobifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,
(34) (3R,4S)-4-(4'-etoxibifenil-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,
10
(35) (3R,4S)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,
15
(36) (3R,4S)-4-[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]azetidin-2-ona,
20
15 Ácido (4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il)borónico,
25
20 Ácido (4'-{(25,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)fosfónico,
30
25 Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)borónico,
35
30 Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)fosfónico,
35
35 (42) (6R)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa,
40
40 Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}bifenil-3-il)D-glucopiranosa,
45
45 Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucitol,
50
50 Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-il)-D-glucopiranosa,
55
55 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}-3-hidroxibifenil-4-carboxílico,
60
60 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}-4-hidroxibifenil-3-carboxílico,
65
65 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-exoazeddin-2-il}-5-hidroxibifenil-2-carbaldehído,
70
70 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-carbaldehído,
75
75 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-carboxílico,
80
80 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-sulfónico,
85
85 Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3- β -L-glucopiranosida,

(54) Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il
 β -L-glucopiranosidurónico,

5 (55) Ácido 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-4-carboxílico,

(56) Ácido 4'-{(2S,3R)-3-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-3-sulfónico,

10 (57) 6-O-(4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il)-D-glucitol,

15 (58) 6-O-(4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il)-D-glucopiranosa,

(59) metil 4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-4-carboxilato,

20 (60) metil 6-O-(4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il)-a-D-glucopiranosida,

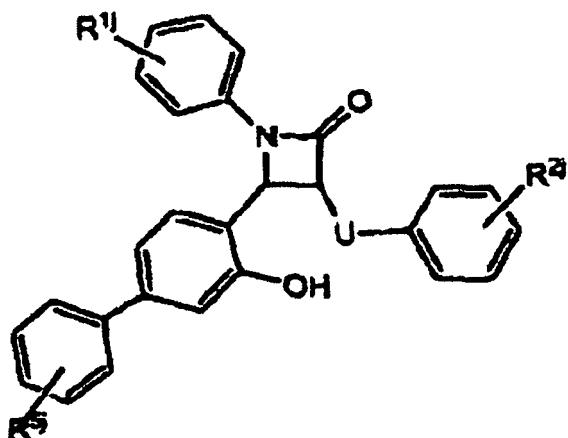
(61) N-(4'-{(2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-2-il}bifenil-3-il)acetamida,

25 (62) Ácido (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-il)fosfónico,

30 (63) Ácido 4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-sulfónico; y

(64) sodio 4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-1-fenilazetidin-2-il}-3'-hidroxibifenil-4-sulfonato.

35 53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



55 en donde

U es un alquíleno (C_2-C_6) en el cual uno o más $-CH_2-$ se pueden reemplazar por un radical seleccionado de $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, CHF, CF₂, $-CH(O\text{-alquil inferior})-$, $-CH(O\text{-acil inferior})-$, $-CH(OSO_3H)-$, $-CH(OPO_3H_2)-$, $-CH(OB(OH)_2)-$, o $-NOH-$;

60 R^{1j} y R^{2j} se seleccionan independientemente de H, F y Cl; y

R^{5j} se selecciona de SO₃H, PO₃H₂, un azúcar y un glucurónido.

65 54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 en donde R^{1j} es H.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 en donde R^{2j} es F.

ES 2 291 974 T3

56. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5,18-34, 44-47 o 50-55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 57. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende un inhibidor de la biosíntesis del colesterol.
- 10 58. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57 en donde dicho inhibidor de la biosíntesis del colesterol es un inhibidor de la reductasa HMGCoA.
- 15 59. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58 en donde dicho inhibidor de la reductasa HMGCoA se selecciona del grupo que consiste de lovastatina, simvastatina, pravastatina, rosuvastatina, mevastatina, atorvastatina, cerivastatina, pitavastatina, fluvastatina, bervastatina, crilvastatina, carvastatina, rivastatina, sirravastatina, glenvastatina y dalvastatina.
- 20 60. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un secuestrante del ácido biliar.
- 25 61. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 60 en donde al menos un secuestrante del ácido biliar se selecciona del grupo que consiste de colestiramina, colestipol, colesevelam clorhidrato y mezclas de estos.
- 30 62. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un ácido nicotínico o derivado de este, seleccionado del grupo que consiste de ácido nicotínico, nicteritol, nicofuranosa, acipimox y mezclas de estos.
- 35 63. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un activador del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma.
- 40 64. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63 en donde dicho activador del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma es un derivado del ácido fíbrico.
- 45 65. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 64 en donde dicho derivado del ácido fíbrico se selecciona del grupo que consiste de fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, bezasbrate, clinofibrate, binifibrate, lifibrol y mezclas de estos.
- 50 66. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un inhibidor de la proteína de la transferencia del éster del colesterol (CETP).
- 55 67. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un medicamento para el control de la obesidad.
- 60 68. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos uno inhibidor de la acilcoenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT).
- 65 69. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un agente hipoglicémico.
70. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69 en donde al menos un agente hipoglicémico es un agonista del receptor gama activado por el proliferador de peroxisoma.
71. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 70 en donde el agonista del receptor gama activado por el proliferador de peroxisoma se selecciona del grupo que consiste de rosiglitazona, pioglitazona, o ciglitazona.
72. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69 en donde al menos un agente hipoglicémico es un agente que disminuye la producción de la glucosa hepática endógena.
73. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 72 en donde el agente es metformin o fenformin.
74. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69 en donde al menos un agente hipoglicémico es un agente que incrementa liberación de la insulina del páncreas.
75. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 74 en donde el agente es carbutamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, gliburida [glibenclamida], glipizida, o gliclazida.
76. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un antioxidante.

ES 2 291 974 T3

77. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 en donde el antioxidante es el probucol o AGI-1067.
78. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 para la prevención o tratamiento de un tumor asociado con el colesterol que adicionalmente comprende al menos otro agente anticáncer.
79. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 78 en donde al menos otro agente anticáncer se selecciona del grupo que consiste de un antiandrógeno esteroide, un antiandrógeno no-esteroide, un estrógeno, diethylstilbestrol, un estrógeno conjugado, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), un taxano, y un análogo de LHRH.
80. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 79 en donde el antiandrógeno no-esteroide se selecciona del grupo que consiste de finasteride, flutamida, bicalutamida y nilutamida.
81. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 79 en donde el SERM se selecciona del grupo que consiste de tamoxifen, raloxifeno, droloxifeno, y idoxifeno.
82. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 79 en donde el taxano se selecciona del grupo que consiste de paclitaxel y docetaxel.
83. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 79 en donde el análogo de LHRH se selecciona del grupo que consiste de acetato de goserelin, y acetato de leuprolide.
84. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56 que adicionalmente comprende al menos un compuesto antihipertensivo.
85. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 84 en donde dicho compuesto antihipertensivo es un derivado de tiazida.
86. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 85 en donde dicha derivado de tiazida se selecciona del grupo que consiste de hidroclorotiazida, clorotiazida, y politiazida.
87. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 84 en donde dicho compuesto antihipertensivo es un bloqueador β -adrenérgico.
88. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 87 en donde dicho bloqueador β -adrenérgico se selecciona del grupo que consiste de atenolol, metoprolol, propranolol, timolol, carvedilol, nadolol, y bisoprolol.
89. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 84 en donde dicho compuesto antihipertensivo es un bloqueador del canal de calcio.
90. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 89 en donde dicho bloqueador del canal de calcio se selecciona del grupo que consiste de isradipino, verapamil, nitrendipino, amlodipino, nifedipino, nicardipino, isradipino, felodipino, nisoldipino, y diltiazem.
91. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 84 en donde dicho compuesto antihipertensivo es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE).
92. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 91 en donde dicho inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE) se selecciona del grupo que consiste de delapril, captopril, enalopril, lisinopril, quinapril, perindopril, benazepril, trandolapril, fosinopril, ramipril, y ceranapril.
93. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 84 en donde dicho compuesto antihipertensivo es un antagonista del receptor de la angiotensina II.
94. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 93 en donde dicho antagonista del receptor de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste de candesartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan, y arosartan.
95. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 13-34, 42, 44-47, o 51-55 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden del metabolismo de lípidos.
96. Uso de acuerdo con la reivindicación 95, en donde dicho desorden del metabolismo de lípidos es la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia.
97. Uso de acuerdo con la reivindicación 95, en donde dicho desorden del metabolismo de lípidos es la ateroesclerosis.