



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 062**

(51) Int. Cl.:

C07H 17/00 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

A61K 31/7032 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07823569 .4**

(96) Fecha de presentación : **12.07.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2041153**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

(54) Título: **Nuevos derivados de 5-tioxilopiranos.**

(30) Prioridad: **13.07.2006 FR 06 52954**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.03.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.03.2010

(73) Titular/es: **LABORATOIRES FOURNIER S.A.**
28, boulevard Clémenceau
21000 Dijon, FR

(72) Inventor/es: **Thomas, Didier;**
Bondoux, Michel;
Barberousse, Véronique y
Peyrou, Vincent

(74) Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

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

Nuevos derivados de 5-tioxilopiranososa.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 5-tioxilosa, preferentemente derivados de tipo 5-tioxilopiranososa, así como a su procedimiento de preparación y a su utilización como principio activo de medicamentos, en particular para el tratamiento o la prevención de trombosis.

Técnica anterior

Ya se conocen los derivados de D-xilosa, por ejemplo a través de los documentos EP 051 023 B1, US 4 877 808, EP 421 829 B1 y WO 05/030 785 o a través de la publicación J. Med. Chem. Vol. 36 n° 7, p 898-903. Estos compuestos conocidos se recomiendan para la reducción de los riesgos de trombosis venosa en seres humanos. El mecanismo de acción de estos compuestos parece ser un efecto sobre los glicosaminoglicanos en plasma (J. Bio. Chem. Vol 270 n° 6 p 2662-68, Thromb. Haemost. 1999, 81 p 945-950). Los documentos EP 0 365 397 y FR 2 860 234 también describen derivados anti-trombóticos de D-xilosa.

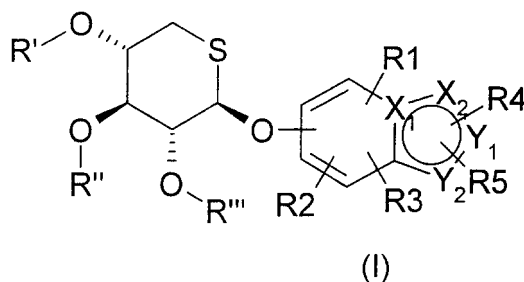
Objeto de la invención

Actualmente se ha descubierto una nueva familia de compuestos, derivados de tioxilosa, que presentan una buena actividad anti-trombótica y que se pueden sintetizar de forma eficaz.

Descripción

Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan porque se seleccionan entre:

a) los compuestos de fórmula:



en la que:

- el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo libre o sustituido,
- R', R'' y R''' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de C₂-C₆, o dos de estos, adyacentes, forman un puente 1-metiletilideno,
- X₁ e X₂ representan cada uno un átomo de carbono o de nitrógeno,
- Y₁ e Y₂ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de carbono, de nitrógeno, de azufre o de oxígeno, con la condición de que, si Y₂ representa un átomo de oxígeno o de azufre, Y₁ representa un átomo de carbono o de nitrógeno,
- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo -COOR₆ donde R₆ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo de C₁-C₄, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo fenilo, un átomo de halógeno o un grupo -COOR₆, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo acilo de C₂-C₆, un grupo benzoílo o un anillo fenilo;

b) las sales de adición de los compuestos de fórmula (I).

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I para su utilización como sustancia farmacológicamente activa.

En particular, la invención se refiere a la utilización de al menos una sustancia seleccionada entre los compuestos de fórmula I y sus sales de adición no tóxicas, para la preparación de un medicamento, útil en terapéutica humana o animal, para la prevención o el tratamiento de trombosis, en particular trombosis venosas. Siendo los compuestos de acuerdo con la invención activos de acuerdo con un modo de acción que hace intervenir a los glicosaminoglicanos, éstos pueden ser útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera otra enfermedad en la que están implicados los glicosaminoglicanos.

Descripción detallada

En la fórmula I, se entiende por grupo alquilo de C_1 - C_4 una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o parcial o totalmente ciclada, teniendo la porción ciclada 3 ó 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de C_1 - C_4 son en particular grupos metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

Por grupo acilo de C_2 - C_6 se entiende un grupo $R-CO-$, en el que R representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos acetilos de C_2 - C_6 son en particular grupos acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo o hexanoilo, así como sus homólogos en los que la cadena puede ser ramificada.

Por grupo alcoxi de C_1 - C_4 se entiende un grupo $RO-$, en el que R presenta un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Como ejemplos de grupos alcoxi de C_1 - C_4 , pueden mencionarse grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1-metiletoxi, 1,1-dimetiletoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o ciclopropilmetoxi.

Por sales de adición se entiende las sales de adición obtenidas mediante reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Preferentemente, son sales de adición farmacéuticamente aceptables. Los hidratos o solvatos de los compuestos de fórmula I o de las sales de los compuestos de fórmula I también son una parte integrante de la invención.

Entre los ácidos minerales que son adecuados para salificar un compuesto básico de fórmula I, se prefieren los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico. Entre los ácidos orgánicos que son adecuados para salificar un compuesto básico de fórmula I, se prefieren los ácidos metanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, maleico, fumárico, oxálico, cítrico, tártrico, láctico y trifluoroacético.

Compuestos que ilustran la invención son aquellos de fórmula 1 en la que:

- el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio- β -D-xilopiranosilo libre o acilado, preferentemente acilado; o
- X_1 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno y X_2 e Y_1 representan un átomo de carbono; o
- Y_2 representa un átomo de oxígeno y X_1 , X_2 e Y_1 representan un átomo de carbono; o
- Y_2 representa un átomo de nitrógeno y X_1 , X_2 e Y_1 representan un átomo de carbono; o
- X_2 representa un átomo de oxígeno, Y_2 representa un átomo de nitrógeno y X_1 e Y_1 representan un átomo de carbono; o
- X_2 representa un átomo de azufre, Y_2 representa un átomo de nitrógeno y X_1 e Y_1 representan un átomo de carbono; o
- X_2 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno y X_1 e Y_1 representan un átomo de carbono; o
- Y_1 representa un átomo de nitrógeno e Y_2 representa un átomo de oxígeno y X_1 y X_2 representan un átomo de carbono; o
- Y_1 representa un átomo de oxígeno e Y_2 representa un átomo de nitrógeno y X_1 e X_2 representan un átomo de carbono; o
- X_2 , Y_1 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno y X_1 representa un átomo de carbono; o
- X_1 , X_2 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno e Y_1 representa un átomo de carbono.

Entre los compuestos de acuerdo con la presente invención, se prefieren aquellos en los que X_1 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno y X_2 e Y_1 representan un átomo de carbono, así como los compuestos en los que X_1 , X_2 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno e Y_1 representa un átomo de carbono.

ES 2 335 062 T3

Entre los compuestos de acuerdo con la presente invención, también se prefieren los compuestos en los que R es un átomo de hidrógeno o el grupo $-\text{COCH}_3$.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden preparar realizando los métodos de glicosilación conocidos por el experto en la materia, en particular:

a) el método de HELFERICH descrito en la obra "The Carbohydrate, Chemistry and Biochemistry", 2a edición, Academic Press, New York-London 1972, Volumen IA páginas 292-294, mediante condensación de un azúcar peracetilado con un hidroxiheterociclo aromático en presencia de un ácido de Lewis;

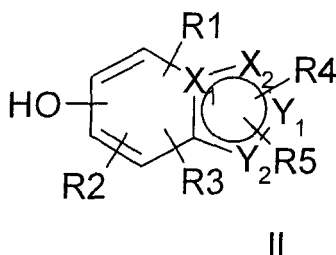
b) el método de KOENIGS-KNORR (ídem, páginas 295-299) mediante condensación de una acilosa halogenada con un grupo hidroxilo de carácter fenólico, en presencia de un aceptor de protones, tal como cianuro mercurico, imidazolato de plata o trifluorometilsulfonato de plata;

c) el método de MITSONOBU (Duynstee *et al.*, Tet. Lett, 39 (1998), p 4129-4132) mediante condensación de una acilosa parcialmente acetilada y de un hidroxiheterociclo aromático en presencia de un alquilazodicarboxilato y de una base de Lewis.

Los compuestos de fórmula I se preparan preferentemente de acuerdo con los métodos derivados de los procedimientos mencionados anteriormente.

De acuerdo con un primer procedimiento general, se realizan las siguientes etapas que consisten en:

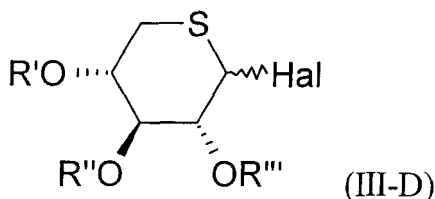
a) hacer reaccionar un sistema aromático que comprende un grupo hidroxilo de carácter fenólico, de fórmula:



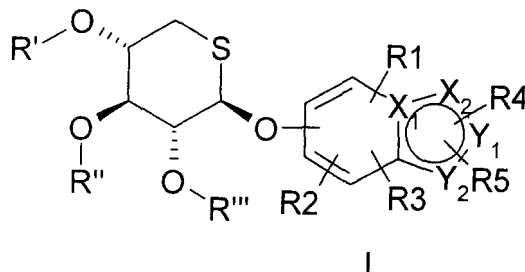
en la que:

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de carbono o de nitrógeno,
- Y_1 e Y_2 representan un átomo de carbono, de nitrógeno, de azufre o de oxígeno, con la condición de que, si Y_2 representa un átomo de oxígeno o de azufre, Y_1 representa un átomo de carbono o de nitrógeno,
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{COOR}_6$ donde R_6 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo de C_1-C_4 , un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido por un anillo fenilo, un átomo de halógeno o un grupo $-\text{COOR}_6$, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo acilo de C_2-C_6 , un grupo benzilo o un anillo fenilo,

con un derivado de 5-tioxilopiranos de fórmula:

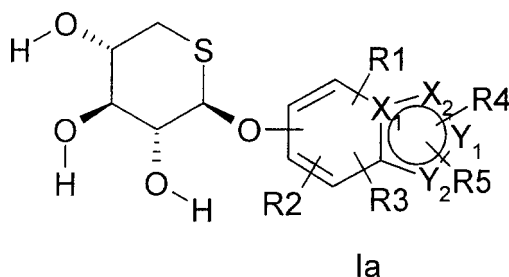


en la que Hal representa un halógeno, preferentemente bromo, y R', R'' y R''' representan un grupo acilo de C₂-C₆, preferentemente el grupo acetilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo o tolueno, en presencia de una sal de plata, en particular óxido o imidazolato de plata, o de una sal de zinc (en particular óxido o cloruro) en medio anhidro, a una temperatura comprendida entre 25 y 110°C y durante de 1 a 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que X₁, X₂, Y₁, Y₂, R', R'', R''', R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

b) si es necesario, hacer reaccionar el compuesto de fórmula I obtenido anteriormente con una solución de amoníaco en metanol para realizar la desacilación del resto tioxilopiranosilo y de este modo reemplazar los grupos acilo por átomos de hidrógeno y obtener el compuesto de fórmula:

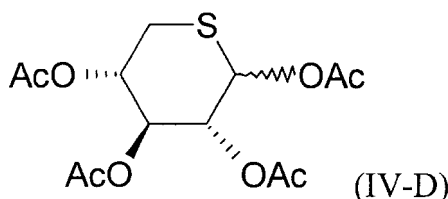


en la que X₁, X₂, Y₁, Y₂, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ conservan el mismo significado que anteriormente;

c) si es necesario, hacer reaccionar uno de los compuestos I o Ia obtenidos anteriormente con un ácido de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia, para obtener la sal de adición correspondiente.

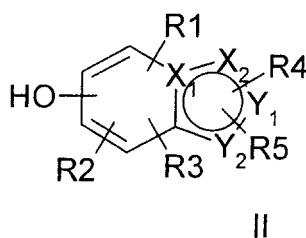
Como variante de la etapa b) descrita anteriormente, la sustitución del grupo acilo por un átomo de hidrógeno se puede realizar mediante la acción de un alcoholato metálico, preferentemente metilato de sodio, en una cantidad catalítica, en metanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C y durante de 0,5 a 2 horas, para obtener el compuesto de fórmula Ia a partir del compuesto de fórmula I en la que R representa un grupo acilo de C₂-C₆.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula I se pueden obtener mediante acción de tetra-O-acetil-5-tioxilopiranososa de fórmula:



en la que Ac representa el grupo acetilo,

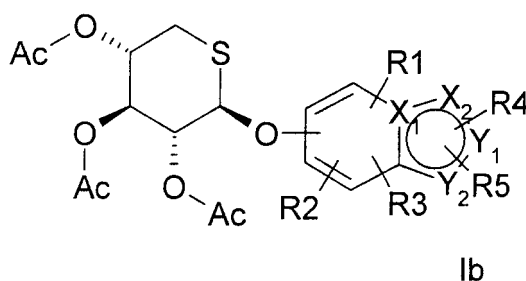
con un compuesto de fórmula:



en la que:

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de carbono o de nitrógeno,
- Y_1 e Y_2 representan un átomo de carbono, de nitrógeno, de azufre o de oxígeno, con la condición de que, si Y_2 representa un átomo de oxígeno o de azufre, Y_1 representa un átomo de carbono o de nitrógeno,
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{COOR}_6$ donde R_6 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alquilo de C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por un anillo fenilo, un átomo de halógeno o un grupo $-\text{COOR}_6$, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un grupo acilo de C_2 - C_6 , un grupo benzoilo o un anillo fenilo,

en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de un catalizador del tipo ácido de Lewis, por ejemplo tetracloruro de estaño, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C y durante de 1 a 2 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 conservan el mismo significado que en los compuestos de partida.

El compuesto de fórmula Ib se puede hacer reaccionar a continuación, de acuerdo con el protocolo descrito en el procedimiento anterior, para obtener el compuesto piranosilo no sustituido de fórmula Ia y/o una sal con un ácido.

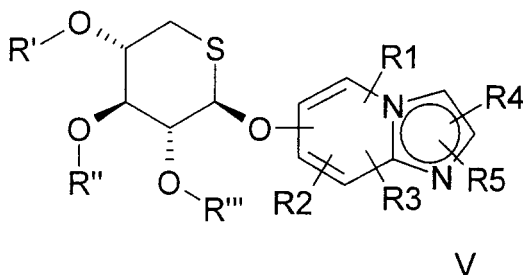
Los compuestos de fórmula II mencionados anteriormente son productos que pueden estar disponibles en el mercado o sintetizarse fácilmente por el experto en la materia de acuerdo con técnicas descritas en la bibliografía.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden preparar por glicosilación directa, de acuerdo con un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un derivado heteroaromático que tiene un grupo hidroxilo de carácter fenólico, con 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranos, en presencia de un compuesto alquilazodicarboxilato, tal como dietilazodicarboxilato y de una base de Lewis, tal como trietilfosfina, de un disolvente polar aprótico, como tetrahidrofuran a una temperatura comprendida entre -20°C y 70°C, durante de 5 minutos a 72 horas, para obtener el compuesto glicosilado correspondiente.

Este compuesto se puede hacer reaccionar a continuación de acuerdo con el protocolo descrito en el procedimiento anterior, para obtener el compuesto piranosilo no sustituido de fórmula Ia y/o una sal con un ácido.

ES 2 335 062 T3

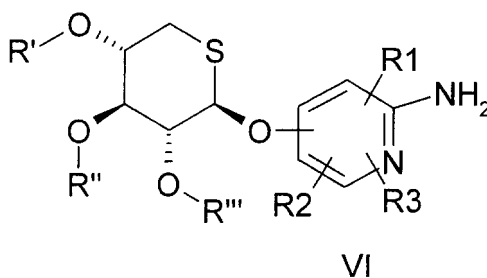
Los compuestos de acuerdo con la invención en los que X_1 e Y_2 representan un átomo de nitrógeno y X_2 e Y_1 representan un átomo de carbono (derivados de la familia de las imidazo[1,2-a]piridinas) de fórmula:



también se pueden preparar mediante ciclación entre una piridina glicosilada que presenta un grupo amina en la posición orto con respecto al nitrógeno del anillo piridínico y un derivado clorado carboxilado (J.J. Kaminski *et al*, J. Med. Chem, 28(7), 1985 p 876).

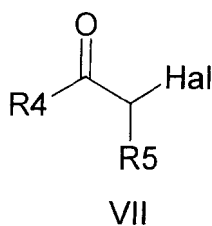
De acuerdo con este procedimiento, se realizan las etapas que consisten en:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



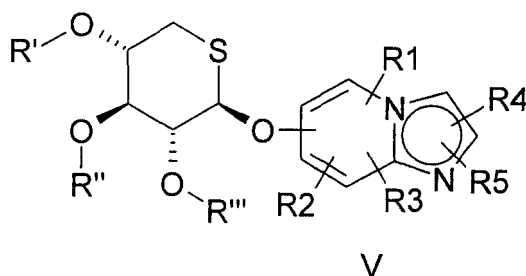
en la que R' , R'' y R''' representan un grupo acilo de C_2-C_6 , R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido por un anillo fenilo o un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo acilo de C_2-C_6 , un grupo benzoílo o un anillo fenilo,

con una cetona α -halogenada de fórmula:



en la que Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y R_4 y R_5 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-COOR_6$ donde R_6 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo de C_1-C_4 , un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido por un anillo fenilo, un átomo de halógeno o un grupo $-COOR_6$, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo acilo de C_2-C_6 , un grupo benzoílo o un anillo fenilo; en presencia de un

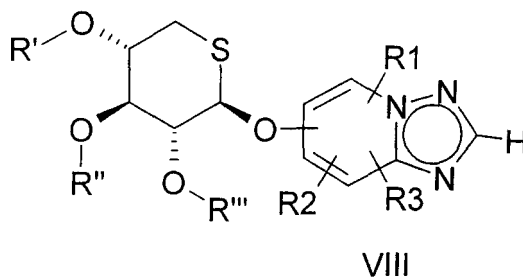
disolvente polar prótico, como etanol, a una temperatura comprendida entre 60°C y 130°C, durante de 5 minutos a 4 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ conservan el mismo significado que en los productos de partida,

b) si es necesario, realizar una reacción de desprotección del grupo 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosilo, para obtener el compuesto de fórmula V en la que R', R'' y R''' representan un átomo de hidrógeno.

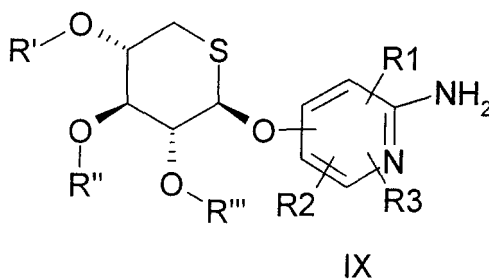
Los compuestos de acuerdo con la invención en los que X₁, X₂ e Y₂ representan un átomo de nitrógeno e Y₁ representa un átomo de carbono (derivados de la familia de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina), de fórmula:



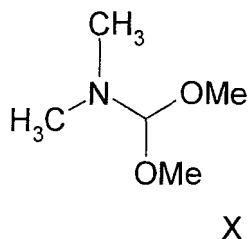
también se pueden preparar mediante la ciclación entre una N,N-dimetil-N'-2-piridinil-metanimidamida glicosilada y ácido hidroxilamina-O-sulfónico.

De acuerdo con este procedimiento, se realizan las siguientes etapas, que consisten en:

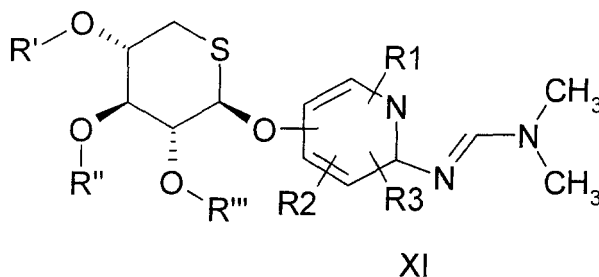
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R', R'', R''' representan un grupo acilo de C₂-C₆, R₁, R₂ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo fenilo o un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo acilo de C₂-C₆, un grupo benzoilo o un anillo fenilo, con diacetal de dimetilformamida:



en presencia de un disolvente polar prótico, como etanol, a una temperatura comprendida entre 60°C y 130°C, durante de 5 minutos a 4 horas, para obtener el compuesto de fórmula:

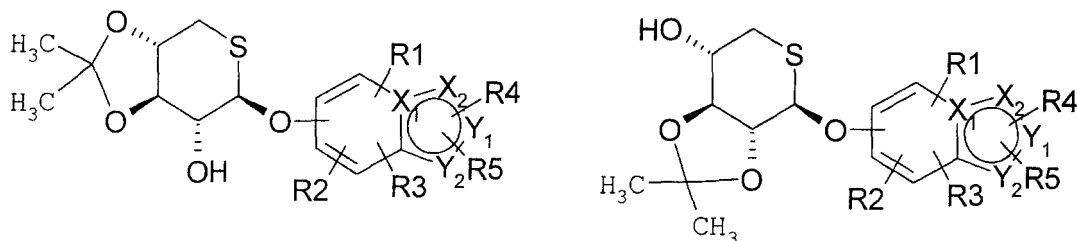


en la que R', R'', R''', R₁, R₂ y R₃ conservan el mismo significado que en los productos de partida,

b) hacer reaccionar este compuesto de fórmula XI con el ácido hidroxilamina-O-sulfónico, en un disolvente polar tal como, por ejemplo, metanol, en presencia de piridina y a una temperatura próxima a la temperatura ambiente durante de 1 a 3 horas, para obtener [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido de fórmula VIII,

c) si es necesario, realizar una reacción de desprotección del grupo 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosilo, para obtener el compuesto de fórmula VIII en la que R', R'', R''' representan un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con la invención, ciertos compuestos de fórmula I son tales que R' y R'' juntos representan un puente 1-metiletilideno y R''' representa un átomo de hidrógeno, o R' y R''' juntos representan un puente 1-metiletilideno y R'' representa un átomo de hidrógeno. Estos compuestos se pueden representar respectivamente mediante las siguientes fórmulas:



Estos compuestos se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula I en la que R', R'' y R''' representan un átomo de hidrógeno, mediante reacción de 2-metoxipropeno, en un disolvente polar anhidro tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de un ácido tal como ácido canforsulfónico, a una temperatura comprendida entre 15 y 70°C y durante de 2 a 48 horas. Los compuestos se aíslan y purifican a continuación de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía.

En general, se prefiere utilizar bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-α-D-xilopiranosilo o tetra-O-acetil-5-tio-α-D-xilopiranosilo cuando se trata de obtener un derivado de β-D-5-tioxilopiranosilo.

Las reacciones de glicosilación descritas anteriormente conducen generalmente a una mezcla de los isómeros de configuración α y β y es generalmente necesario optimizar las condiciones operatorias para obtener proporciones favorables al isómero de configuración β. Por esta misma razón, también puede ser necesario realizar purificaciones, ya sea mediante recristalización o mediante cromatografía, para obtener el isómero β puro.

El propósito de los siguientes ejemplos es ilustrar la invención, y no pueden limitar, en ningún caso, el alcance de la misma. En estos ejemplos, los puntos de fusión se han medido con un banco de Kofler o un tubo capilar y los valores espectrales de Resonancia Magnética Nuclear se caracterizan por el desplazamiento químico calculado en relación con TMS, por el número de protones asociados con la señal y por la forma de la señal (s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, m para multiplete). La frecuencia de trabajo y el disolvente usado se indican para cada compuesto. La temperatura ambiente es de 20°C ± 4°C.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

mM significa milimol (10^{-3} moles)

5 CHCl_3 designa cloroformo

CH_3OH designa metanol

DME designa dimetoxietano

10 DMF designa dimetilformamida

DMSO designa dimetilsulfóxido

15 THF designa tetrahidrofurano

TFA designa ácido trifluoroacético.

20 Preparación 1

2-amino-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

25 Se añaden 1,45 g de carbón paladiado al 10% a una solución de 14,5 g (35,4 mM) de 2-nitro-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido en 290 ml de THF. La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas y después se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida. Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido beige con un rendimiento del 98%.

P.f. = 145°C.

30 $[\alpha]_{\text{D}}^{33} = -68^\circ$ (c = 0,44; DMSO).

Preparación 2

35 *Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 5-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosil)oxi]-1H-indol-1-carboxílico*

Una solución de 1,75 g (7,51 mM) de éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-1H-indol-1-carboxílico en 25 ml de THF, 2,73 g (13,5 mM) de diisopropilazodicarboxilato y 3,54 g (13,5 mM) de trifenilfosfina se añade a una solución de 2,85 g (9,75 mM) de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosil en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a 45°C durante 3 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con solución de sosa 1 N, y después con una solución acuosa concentrada de cloruro de amonio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en sílice injertada de C_{18} , eluyendo con ayuda de una mezcla de acetonitrilo/agua (7/3; v/v). Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 11%.

P. f. = 58-62°C.

50 Preparación 3

2-metil-8-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina

55 Una solución de 1,27 g (5,8 mM) de éster 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-ílico del ácido dimetilcarbámico en 15 ml de metanol se añade a una solución de metilato de sodio obtenida a partir de 0,2 g (8,7 mM) de sodio y 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se lleva a la temperatura de reflujo durante 15 horas y después se enfría. El pH del medio se lleva a continuación a 8,5 con una solución de ácido sulfúrico 2 N, y después se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (9/1; v/v). Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 87%.

P. f. = 154°C.

65

ES 2 335 062 T3

Preparación 4

2-metil-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina

5 Se añaden 0,74 g (8,04 mM) de cloroacetona a una solución de 0,5 g (mM) de 2-amino-5-metoxipiridina en 17 ml de etanol. La mezcla se lleva a la temperatura de reflujo durante 20 horas y después se concentra a presión reducida. Se añade acetato de etilo al residuo de evaporación y la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por
10 cromatografía en gel de sílice injertada con NH₂ (grupo amino), eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/alcohol isopropílico (99/1; v/v). Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite naranja con un rendimiento del 54%.

¹H RMN (300 MHz; DMSO) δ = 8,15 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,34 (d, 1H); 16,94 (dd, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

15

Preparación 5

2-metil-6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina

20

Una mezcla compuesta por 1,92 g (11 mM) de 2-metil-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridina y por 7,26 g (45 mM) de bromhidrato de piridinio se calienta hasta la fusión durante 8 horas. La mezcla se enfría a continuación y se le añade agua. La fase acuosa se lleva a un pH básico con ayuda de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. De este
25 modo se obtiene el producto deseado en forma de un sólido beige con un rendimiento del 30%.

P. f. = 174°C.

30 Preparación 6

N,N-dimetil-N'-[3-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio- β -D-xilopiranosil)oxi]-2-piridinil]-metanimidamida

Se añaden 0,31 g (2,6 mM) de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (N,N-dimetilformamida dimetilacetil) a una
35 solución de 1 g (2,6 mM) de 2-amino-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio- β -D-xilopiranosido (Preparación 1) en 10 ml de etanol. La mezcla se calienta, en un recipiente adaptado al microondas, con agitación a 120°C durante 20 minutos en un horno microondas. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de acetato de etilo. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 46%.

40

P. f. = 120°C.

$[\alpha]_D^{32} = -82^\circ$ (c = 0,19; DMSO).

45

Preparación 7

2,1-bencisoxazol-7-ol

50 Se añaden 18,5 ml de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano a una solución de 1,38 g (9,25 mM) de 7-metoxi-2,1-bencisoxazol en 50 ml de diclorometano enfriado a -78°C, y la mezcla se agita después a temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se vierte en agua y la mezcla se lleva a pH= 7-8 mediante la adición de una solución de carbonato de sodio, y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice,
55 eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 50/50; v/v). Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 10%.

¹H RMN (300 MHz; DMSO) δ = 10,46 (s, 1H); 9,69 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,87 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H).

60

Preparación 8

3-metil-1,2-bencisoxazol-6-ol

65 1,98 g de 1-(2,4-dihidroxiifenil)etanona, oxima (12 mM) y 1 g de potasa (18 mM) se lleva a la temperatura de reflujo durante 4 días en una mezcla de metanol/agua (100 ml/100 ml). El medio de reacción se concentra a continuación a presión reducida, se acidifica a pH = 1 con HCl 1 N, y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante

ES 2 335 062 T3

cromatografía en gel de sílice (gradiente de metilciclohexano/acetato de etilo de 70/30 a 30/70; v/v). Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (0.39 g) con un rendimiento del 22%.

P. f. = 122-136°C.

Ejemplo 1

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Procedimiento A

Se añaden 3,6 g (0,39 mM) de cloroacetona a una solución de 3 g (7,8 mM) de 2-amino-3-metil-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido obtenida de acuerdo con la preparación 1, en 15 ml de etanol. La mezcla se calienta, en un recipiente adaptado a microondas, con agitación a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se lava a continuación con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con solución una saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se filtra a continuación y se concentra a presión reducida. Se obtienen 3,8 g del producto en bruto, que se utiliza directamente sin purificación adicional para la siguiente etapa (descrita en el ejemplo 3).

Procedimiento B

Se añade 0,44 g (3 mM) de 8-hidroxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina, 1,18 g (4,5 mM) de trifenilfosfina y 3,46 g (4,5 mM) de dietilazodicarboxilato soportado sobre resina de poliestireno (1,3 mM/g) a una solución de 1,32 g (4,5 mM) de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosida en 30 ml de THF enfriado a -10°C. La mezcla de reacción se agita a -10°C durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtra a continuación y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una solución de sosa 1 N, y después con agua. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía de fase inversa en sílice injertado de C₁₈, eluyendo con ayuda de un gradiente de agua/acetonitrilo. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 14%.

P. f. 180°C.

$[\alpha]_D^{28} = -80^\circ$ (c = 0,25; DMSO).

Ejemplo 2

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

El producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, en 40 ml de una solución de amoníaco 7 M en metanol, se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de dicloro-metano/metanol (gradiente de 100/0 a 80/20; v/v). El producto obtenido se agita en 200 ml de agua fría y después se filtra. Se obtiene el producto deseado en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 53%.

P. f. = 145°C.

$[\alpha]_D^{30} = -89^\circ$ (c = 0,40; DMSO).

Ejemplo 3

2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al procedimiento A del ejemplo 1, a partir de 2-cloro-1-feniletanona, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido crudo con un rendimiento del 52%.

P. f. = 205°C.

$[\alpha]_D^{29} = -94^\circ$ (c = 0,38; DMSO).

Ejemplo 4

2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 5 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 3, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42%.

P. f. = 173°C.

- 10 $[\alpha]_D^{29} = -77^\circ$ (c = 0,48; DMSO).

Ejemplo 5

- 15 *3-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al procedimiento A del ejemplo 1, a partir de 2-cloropropanal, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 24%.

- 20 P. f. = 150°C.

$[\alpha]_D^{29} = -83^\circ$ (c = 0,25; DMSO).

- 25 Ejemplo 6

3-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 30 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 5, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 57%.

P. f. = 119°C.

- 35 $[\alpha]_D^{29} = -69^\circ$ (c = 0,38; DMSO).

Ejemplo 7

2-acetil-7-benzofuranil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 40 Una mezcla compuesta por 1,93 g (14,1 mM) de cloruro de zinc anhidro, 1 g (5,7 mM) de 2-acetil-7-hidroxibenzofurano y 2,2 g de tamiz molecular 13X se agita en 13 ml de tolueno y 13 ml de acetonitrilo. La mezcla se lleva a 90°C y se añaden 1,42 g (14,1 mM) de trietilamina y 2,22 g (6,27 mM) de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo, mientras se mantiene la mezcla a la temperatura de 90°C. La mezcla mantenida a 90°C se agita durante
45 20 minutos más. La mezcla se enfría a continuación, se añaden 65 ml de una solución de sosa 0,5 N, y se agita durante una hora. El medio se filtra y el precipitado se lava con acetato de etilo. El filtrado se decanta a continuación. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (7/3; v/v). Se obtiene el producto deseado en forma de un
50 sólido amarillento con un rendimiento del 37%.

P. f. = 208-209°C

- 55 $[\alpha]_D^{27} = -77^\circ$ (c = 0,48; DMSO).

Ejemplo 8

2-acetil-7-benzofuranil 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 60 Se añaden 0,118 ml de una solución de metilato de sodio al 18,7% en peso en metanol (0,41 mM), a temperatura ambiente, a una suspensión de 1,85 g (4,1 mM) del producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 7, en 40 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 70 minutos. El medio se enfría a continuación mientras se agita, y después se añade resina Amberlite IR 120 H+. La resina se elimina a continuación mediante filtración y se
65 aclara con una mezcla de metanol/tetrahidrofurano. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en éter y se filtra. Después de la filtración, el sólido obtenido se seca. De este modo se obtiene el compuesto esperado en forma de cristales amarillos con un rendimiento del 76%.

ES 2 335 062 T3

P. f. = 116-120°C.

$[\alpha]_D^{24} = -73^\circ$ (c = 0,55; DMSO).

5

Ejemplo 9

1H-indol-5-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

10 Se añaden 0,089 g (0,82 mM) de anisol y 7 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,42 g (0,82 mM) del producto obtenido de acuerdo con la preparación 2, en 60 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante 1 hora y 30 minutos y a continuación, después del enfriamiento, se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetona (95/5; v/v). Se obtiene el producto deseado en forma de un aceite incoloro con un
15 rendimiento del 30%.

Ejemplo 10

2H-indol-5-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del producto obtenido en el ejemplo 9, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 53%.

25 RMN (250 MHz, DMSO) δ = 10,95 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,99 (d, 1H J = 8,88 Hz), 4,94 (d, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,55 (m, 2H).

Ejemplo 11

30

2-metil-5-benzotiazolil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 2-metil-5-hidroxibenzotiazol, se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos con un rendimiento del 6%.

35

P. f. = 158°C (recristalizado en alcohol isopropílico).

$[\alpha]_D^{27} = -23^\circ$ (c = 0,48; CH₃OH).

40

Ejemplo 12

2-metil-5-benzotiazolil 5-tio-β-D-xilopiranosido

45 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del producto obtenido en el ejemplo 11, se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos con un rendimiento del 73%.

P. f. = 210-211°C.

50

$[\alpha]_D^{27} = -79^\circ$ (c = 0,41; CH₃OH).

Ejemplo 13

55

5-acetil-4,7-dimetoxi-6-benzofuranil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 5-acetil-4,7-dimetoxi-6-hidroxibenzofurano, se obtiene el producto deseado que se usa directamente en la siguiente etapa de desprotección sin purificación previa.

60

65

ES 2 335 062 T3

Ejemplo 14

5-acetil-4,7-diimetoxy-6-benzofuranil 5-tio-β-D-xilopiranósido

- 5 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 13, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 25%.

P. f. = 207-209°C.

- 10 $[\alpha]_D^{26} = -40^\circ$ (c = 0,29; DMSO).

Ejemplo 15

- 15 *4-benzoxazolil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranósido*

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 4-hidroxibenzoxazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 41%.

- 20 P. f. = 139°C.

$[\alpha]_D^{29} = -61^\circ$ (c = 0,23; DMSO).

- 25 Ejemplo 16

4-benzoxazolil 5-tio-β-D-xilopiranósido

- 30 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 15, se obtiene el producto deseado en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 61%.

P. f. = 172°C.

- 35 $[\alpha]_D^{29} = -94^\circ$ (c = 0,19; DMSO).

Ejemplo 17

7-benzofuranil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranósido

- 40 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 7-hidroxibenzofurano, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 14%.

P. f. = 152°C.

- 45 $[\alpha]_D^{30} = -47^\circ$ (c = 0,32; DMSO).

Ejemplo 18

- 50 *7-benzofuranil 5-tio-β-D-xilopiranósido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 17, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 50%.

- 55 P. f. = 160°C.

$[\alpha]_D^{30} = -85^\circ$ (c = 0,24; DMSO).

- 60

- 65

ES 2 335 062 T3

Ejemplo 19

3-benzoil-5-benzofuranil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

5 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 3-benzoil-5-hidroxibenzofurano, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 20%.

P. f. = 182°C.

10 $[\alpha]_D^{27} = +1^\circ$ (c = 0,22; DMSO).

Ejemplo 20

15 *3-benzoil-5-benzofuranil 5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 19, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 40%.

20 P. f. = 163°C.

$[\alpha]_D^{30} = -52^\circ$ (c = 0,33; DMSO).

25 Ejemplo 21

2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

30 Operando de forma análoga al procedimiento B del ejemplo 1, a partir de 8-hidroxi-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 11%.

P. f. = 213°C.

35 $[\alpha]_D^{28} = -103^\circ$ (c = 0,23; DMSO).

Ejemplo 22

40 *2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 21, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 26%.

45 P. f. = 125-130°C.

$[\alpha]_D^{28} = -99^\circ$ (c = 0,22; DMSO).

50 Ejemplo 23

Imidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

55 Operando de forma análoga al procedimiento A del ejemplo 1, a partir de bromoacetaldehído, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido crudo con un rendimiento del 35%.

P. f. = 130°C.

60 $[\alpha]_D^{28} = -76^\circ$ (c = 0,50; DMSO).

65

Ejemplo 24

Imidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 5 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 23, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 53%.

P. f. = 102°C.

- 10 $[\alpha]_D^{29} = -52^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

Ejemplo 25

- 15 *2-(1-metiletil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al procedimiento A del ejemplo 1, a partir de 2-meti-4-bromo-3-butanona, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 31%.

- 20 P. f. = 182°C.

$[\alpha]_D^{35} = -72^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

- 25 Ejemplo 26

2-(1-metiletil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 30 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 25, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 55%.

P. f. = 83°C.

- 35 $[\alpha]_D^{35} = -125^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

Ejemplo 27

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 40 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 2-metil-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina obtenidos de acuerdo con la preparación 3, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 38%. El producto obtenido se usa directamente en la etapa de desacetilación.

45

Ejemplo 28

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 50 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 27, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido rosado con un rendimiento del 35%.

P. f. = 172°C.

- 55 $[\alpha]_D^{35} = -107^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

Ejemplo 29

- 60 *1-metil-1H-benzimidazol-4-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

- Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranosilo y 4-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 38%. El producto obtenido se usa directamente en la etapa de desacetilación.

65

Ejemplo 30

1-metil-1H-benzimidazol-4-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

5 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del producto obtenido en el ejemplo 29, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido marrón con un rendimiento del 70%.

P. f. = 180°C.

10 $[\alpha]_D^{32} = -87^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

Ejemplo 31

15 *2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al procedimiento A del ejemplo 1, a partir de 1,3-dicloroacetona, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42%.

20 P. f. = 166°C.

$[\alpha]_D^{29} = -75^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

25 Ejemplo 32

2-(fenilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Una solución de 0,108 g (1,02 mM) de carbonato de sodio en 2 ml de agua, 0,055 g (0,0678 mM) de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfonio)ferroceno]dicloropaladio (II) y 0,277 g (1,35 mM) de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,2,3-dioxaborolano se añade a una solución de 0,31 g (0,678 mM) de 2-clorometilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido de acuerdo con el ejemplo 31, en 4 ml de DME. La mezcla de reacción se calienta con ayuda de microondas a 120°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (97/3; v/v), y después se cristaliza a partir de éter. Se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42%.

P. f. = 152°C.

40 $[\alpha]_D^{29} = -83^\circ$ (c = 0,19; DMSO).

Ejemplo 33

45 *2-(fenilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido en el ejemplo 32, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 90%.

50 P. f. = 114°C.

$[\alpha]_D^{29} = -81^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

55 Ejemplo 34

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

60 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosilo y 2-metil-6-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina obtenidos de acuerdo con la preparación 5, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 13%.

P. f. = 83°C.

65 $[\alpha]_D^{24} = +35^\circ$ (c = 0,20; DMSO).

Ejemplo 35

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- 5 Operando de forma análoga al ejemplo 8, a partir del producto obtenido en el ejemplo 34, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 66%.

P. f. = 194°C.

- 10 $[\alpha]_D^{31} = -21^\circ$ (c = 1,00; DMSO).

Ejemplo 36

- 15 *2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 2,3-O-(1-metiletilideno)-5-tio-β-D-xilopiranosido*

- Se prepara una solución de 725 mg (2,66 mM) de 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido (ejemplo 2) y 406 mg (5,63 mM) de 2-metoxipropeno en 1,5 ml de DMF a temperatura ambiente y después se enfría a -8°C. Se añaden 710 mg (3,05 mM) de ácido canforsulfónico a esta solución y la mezcla resultante se mantiene a
 20 continuación en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. El medio de reacción se vierte en una solución de bicarbonato de sodio (0,5 N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (88/12; v/v). Se obtiene el producto esperado en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 7%.

- 25 P. f. = 196°C.

$[\alpha]_D^{30} = -252^\circ$ (c = 0,25; CHCl₃).

- 30 Ejemplo 37

2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il 3,4-O-(1-metiletilideno)-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 35 Este compuesto se obtiene al mismo tiempo que el compuesto del ejemplo 36. Los dos productos se separan durante la purificación en gel de sílice. Se obtiene el producto esperado en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 16,5%.

P.f. = 190°C.

- 40 $[\alpha]_D^{30} = -252^\circ$ (c = 0,2; CHCl₃).

Ejemplo 38

- 45 *[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

- Se añaden 0,1 ml de piridina y 0,068 g (0,6 mM) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico a una solución de 0,22 g (0,5 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación 6, en 5 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura
 50 ambiente durante 2 horas, y se obtiene un precipitado blanco. La mezcla de reacción se concentra posteriormente a presión reducida. El residuo de evaporación se disuelve en diclorometano y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca posteriormente sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (gradiente de 90/10 a 80/20; v/v). El producto deseado (como una mezcla con el producto de partida de la etapa
 55 precedente) se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 30%.

El producto se usa posteriormente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 60 Ejemplo 39

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

- Una mezcla que consta del producto obtenido en el ejemplo 38, en 5 ml de una solución de amoníaco 7 M en metanol, se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el
 65 producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (97/3; v/v). El producto obtenido se lava con agua fría y después se filtra y se seca. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 36%.

P.f. = 155°C.

$[\alpha]^{32}_{\text{D}} = -106^{\circ}$ (c = 0,2; DMSO).

5

Ejemplo 40

2,1-bencisoxazol-7-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

10 Una mezcla compuesta por 0,25 g (1,85 mM) de cloruro de zinc anhidro, y 0,22 g de tamiz molecular 13X, en 2 ml de tolueno y 2 ml de acetonitrilo se agita, y se añaden 0,1 g (0,74 mM) de 2,1-bencisoxazol-7-ol obtenido de acuerdo con la preparación 7 y 0,19 g (1,85 mM) de trietilamina. La mezcla se lleva a 90°C y, mientras se mantiene esta temperatura, se añaden 0,29 g (0,82 mM) de bromuro de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosilo. La mezcla se mantiene a 90°C y se agita durante 20 minutos adicionales. La mezcla se enfría posteriormente, se filtra y después
15 se concentra a presión reducida. El residuo de la evaporación se purifica por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (gradiente 100/0 a 50/50; v/v). Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido color beige con un rendimiento del 30%.

P.f. = 157°C.

20

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -38^{\circ}$ (c = 0,14; DMSO).

Ejemplo 41

25

2,1-bencisoxazol-7-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

Una mezcla constituida por el producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 40, en 5 ml de metanol, y 10 gotas de solución de metilato de sodio al 8% en metanol se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción
30 se neutraliza posteriormente con ayuda de resina H⁺ IR 120 a pH = 5, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (gradiente de 100/0 a 80/20; v/v), y después por HPLC semi-preparativa (columna: Waters, Atlantis, 19 X 100 mm. Eluyente: gradiente de acetonitrilo/H₂O/TFA al 0,1%). Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido beige con un rendimiento del 32%.

35

P.f. = 115°C.

$[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -116^{\circ}$ (c = 0,11; DMSO).

40

Ejemplo 42

Ester etílico del ácido 8-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-imidazo[1,2-a]piridin-2-acético

45 Operando de forma análoga al procedimiento A del ejemplo 1, a partir de amino-3-piridinil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido y éster etílico del ácido 4-cloro-3-oxobutanoico, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 54%.

P.f. = 120°C.

50

$[\alpha]^{30}_{\text{D}} = -75^{\circ}$ (c = 0,29; DMSO).

Ejemplo 43

55

Ácido 8-[(5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-imidazo[1,2-a]piridin-2-acético, sal con ácido trifluoroacético

Se añaden 6 ml de agua y después 0,23 g (5,55 mM) de hidróxido de litio a una solución de 0,55 g (1,11 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 42, en 6 ml de THF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y después se acidifica con ayuda de una solución de ácido clorhídrico (1 M) a pH = 3-4, y se liofiliza. El producto obtenido se purifica finalmente por HPLC semi-preparativa (columna: Waters, Atlantis, 19 X 100 mm. Eluyente: gradiente de acetonitrilo/H₂O/TFA al 0,1%). Se obtiene el producto deseado en forma de su sal con ácido trifluoroacético, en forma de una sustancia tipo algodón blanco con un rendimiento del 31%.

65

P.f. = 86°C.

$[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -54^{\circ}$ (c = 0,33; DMSO).

Ejemplo 44

2-metil-6-benzotiazolil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

5 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 2-metil-6-hidroxibenzotiazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido de color crudo con un rendimiento del 24%.

P.f. = 160°C.

10 $[\alpha]^{28}_D = -3^\circ$ (c = 0,3; DMSO).

Ejemplo 45

15 *2-metil-6-benzotiazolil 5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 44, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

20 P.f. = 184°C.

$[\alpha]^{27}_D = -40^\circ$ (c = 0,34; DMSO).

25 Ejemplo 46

2-metil-5-benzoxazolil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

30 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 2-metil-5-hidroxibenzoxazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 26%.

P.f. = 168°C.

35 $[\alpha]^{28}_D = -30^\circ$ (c = 0,12; DMSO).

Ejemplo 47

2-metil-5-benzoxazolil 5-tio-β-D-xilopiranosido

40 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 46, se obtiene el producto deseado, después de la cristalización en 2-propanol, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 62%.

45 P.f. = 187-189°C.

$[\alpha]^{25}_D = -86^\circ$ (c = 0,23; DMSO).

50 Ejemplo 48

2-metil-4-benzoxazolil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

55 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 2-metil-4-hidroxibenzoxazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 9%.

P.f. = 149-151°C.

60 $[\alpha]^{25}_D = -55^\circ$ (c = 0,27; DMSO).

65

Ejemplo 49

2-metil-4-benzoxazolil 5-tio-β-D-xilopiranosido

5 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 48, se obtiene el producto deseado, después de la cristalización en agua, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 91%.

P.f. = 164-167°C.

10 $[\alpha]^{25}_D = -73^\circ$ (c = 0,53; DMSO).

Ejemplo 50

15 *3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 3-metil-4-hidroxi-1,2-bencisoxazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido color crema con un rendimiento del 14%.

20 P.f. = 155-158°C (MeOH).

$[\alpha]^{25}_D = -83^\circ$ (c = 0,78; DMSO).

25 Ejemplo 51

3-metil-1,2-bencisoxazol-4-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

30 Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 50, se obtiene el producto esperado, después de la cristalización en agua, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 89%.

P.f. = 165-168°C.

35 $[\alpha]^{28}_D = -74^\circ$ (c = 0,18; DMSO).

Ejemplo 52

40 *1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 5-hidroxi-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 11%.

45 P.f. = 80°C.

$[\alpha]^{28}_D = -9^\circ$ (c = 0,26; DMSO).

Ejemplo 53

50 *1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il 5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 52, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 61%.

55 P.f. = 220°C.

$[\alpha]^{25}_D = -113^\circ$ (c = 0,26; DMSO).

60

65

Ejemplo 54

6-benzotiazolil 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- 5 Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 6-hidroxibenzotiazol, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 30%.

P.f. = 166°C.

- 10 $[\alpha]^{27}_D = -2,4^\circ$ (c = 0,2; DMSO).

Ejemplo 55

- 15 *6-benzotiazolil-5-tio-β-D-xilopiranosido*

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 54, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 72%.

- 20 P.f. = 192°C.

$[\alpha]^{27}_D = -48^\circ$ (c = 0,25; DMSO).

- 25 Ejemplo 56

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 6-[(2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosil)oxi]-1H-indol-1-carboxílico

- Una solución de 2,66 g (11,41 mM) de éster terc-butilico del ácido 6-hidroxi-1H-indol-1-carboxílico en 50 ml de THF, 4,16 g (20,6 mM) de diisopropilazodicarboxilato y 5,39 g (20,6 mM) de trifenilfosfina se añaden a una solución de 4,34 g (14,84 mM) de 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-D-xilopiranososa en 150 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 4 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una solución de sosa 1 N y después con una solución acuosa concentrada de cloruro de amonio. La fase orgánica se seca posteriormente sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con ayuda de una mezcla de metilciclohexano/acetato de etilo (gradiente de 9/1 a 7/3; v/v). El residuo obtenido se purifica posteriormente por cromatografía de sílice injertado de C₁₈ eluyendo con ayuda de una mezcla de acetonitrilo/agua (6/4; v/v). Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 3%.

- 40 P.f. = 147-158°C.

$[\alpha]^{28}_D = -14^\circ$ (c = 0,11; DMSO).

- 45 Ejemplo 57

1H-indol-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

- Se añaden 0,092 g (0,085 mM) de anisol y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,043 g (0,085 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 56, en 4,5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante 3 horas y a continuación, después de enfriar, se concentra a presión reducida. El residuo de la evaporación se purifica por HPLC semi-preparativa (columna: Waters, Atlantis, 19 X 100 mm. Eluyente: gradiente de acetonitrilo/H₂O/TFA al 0,1%). Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco-grisáceo con un rendimiento del 16%.

- 55 P.f. = 172-175°C.

$[\alpha]^{23}_D = -10^\circ$ (c = 0,16; DMSO).

- 60

- 65

ES 2 335 062 T3

Ejemplo 58

3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir del producto obtenido de acuerdo con la preparación 8, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 17%.

P.f. = 170-180°C.

$[\alpha]^{22}_D = -7^\circ$ (c = 0,33; DMSO).

Ejemplo 59

3-metil-1,2-benzoisoxazol-6-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 41, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 58, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 53%.

P.f. = 148-161°C.

$[\alpha]^{23}_D = -79^\circ$ (c = 0,13; DMSO).

Ejemplo 60

1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-ol, se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 60%.

P.f. = 143°C.

$[\alpha]^{24}_D = 3^\circ$ (c = 0,2; DMSO).

Ejemplo 61

1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 60, se obtiene el producto deseado, después de la cristalización en agua, en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 51%.

P.f. = 211°C.

$[\alpha]^{25}_D = -86^\circ$ (c = 0,24; DMSO).

Ejemplo 62

1,2-dimetil-1H-bencimidazol-4-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranosido

Operando de forma análoga al ejemplo 7, a partir de 1,2-dimetil-4-hidroxi-1H-bencimidazol, se obtiene el producto deseado en forma de un polvo beige con un rendimiento del 4%.

P.f. = 192°C.

$[\alpha]^{24}_D = -11^\circ$ (c = 0,11; DMSO).

Ejemplo 63

1,2-dimetil-1H-bencimidazol-4-il 5-tio-β-D-xilopiranosido

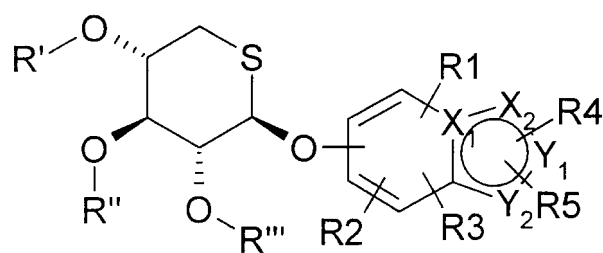
Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del producto obtenido de acuerdo con el ejemplo 62, se obtiene el producto deseado en forma de un polvo pardo con un rendimiento del 20%.

P.f. = 153°C.

$[\alpha]^{26}_D = -37^\circ$ (c = 0,2; DMSO).

ES 2 335 062 T3

Las estructuras de los compuestos de fórmula I descritos anteriormente se retoman en la siguiente tabla:



(I)

Ej	X1	X2	Y1	Y2	R1	R2	R3	R4	R5	R'	R''	R'''	TX
1	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	Ac	Ac	Ac	8
2	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	H	H	H	8
3	N	C	C	N	H	H	H	2-C ₆ H ₅	H	Ac	Ac	Ac	8
4	N	C	C	N	H	H	H	2-C ₆ H ₅	H	H	H	H	8
5	N	C	C	N	H	H	H	3-CH ₃	H	Ac	Ac	Ac	8
6	N	C	C	N	H	H	H	3-CH ₃	H	H	H	H	8
7	C	C	C	O	H	H	H	2-Ac	H	Ac	Ac	Ac	7
8	C	C	C	O	H	H	H	2-Ac	H	H	H	H	7
9	C	C	C	N	H	H	H	H	2 y 3-H	Ac	Ac	Ac	5
10	C	C	C	N	H	H	H	H	2 y 3-H	H	H	H	5
11	C	S	C	N	H	H	H	2-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	5
12	C	S	C	N	H	H	H	2-CH ₃	-	H	H	H	5
13	C	C	C	O	4-OCH 3	7-OCH ₃	5-Ac	H	H	Ac	Ac	Ac	6
14	C	C	C	O	4-OCH 3	7-OCH ₃	5-Ac	H	H	H	H	H	6
15	C	N	C	O	H	H	H	H	-	Ac	Ac	Ac	4

ES 2 335 062 T3

16	C	N	C	O	H	H	H	H	-	H	H	H	4
17	C	C	C	O	H	H	H	H	H	Ac	Ac	Ac	7
18	C	C	C	O	H	H	H	H	H	H	H	H	7
19	C	C	C	O	H	H	H	3-Bz	H	Ac	Ac	Ac	5
20	C	C	C	O	H	H	H	3-Bz	H	H	H	H	5
21	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	Ac	Ac	Ac	8
22	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	H	H	H	8
23	N	C	C	N	H	H	H	H	H	Ac	Ac	Ac	8
24	N	C	C	N	H	H	H	H	H	H	H	H	8
25	N	C	C	N	H	H	H	2-CH(CH ₃) ₂	H	Ac	Ac	Ac	8
26	N	C	C	N	H	H	H	2-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	8
27	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	Ac	Ac	Ac	7
28	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	H	H	H	7
29	C	N	C	N	H	H	H	1-CH ₃	H	Ac	Ac	Ac	4
30	C	N	C	N	H	H	H	1-CH ₃	H	H	H	H	4
31	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₂ Cl	H	Ac	Ac	Ac	8
32	N	C	C	N	H	H	H	2-Bn	H	Ac	Ac	Ac	8
33	N	C	C	N	H	H	H	2-Bn	H	H	H	H	8
34	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	Ac	Ac	Ac	6
35	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	H	H	H	6
36*	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	H	2,3-ip		8
37*	N	C	C	N	H	H	H	2-CH ₃	H	3,4-ip		H	8
38	N	N	C	N	H	H	H	H	-	Ac	Ac	Ac	8
39	N	N	C	N	H	H	H	H	-	H	H	H	8
40	C	N	O	C	H	H	H	H	-	Ac	Ac	Ac	7
41	C	N	O	C	H	H	H	H	-	H	H	H	7

42	N	C	C	N	H	H	H	-CH ₂ -CO ₂ Et	H	Ac	Ac	Ac	8
43#	N	C	C	N	H	H	H	-CH ₂ -CO ₂ H	H	H	H	H	8
44	C	N	C	S	H	H	H	2-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	6
45	C	N	C	S	H	H	H	2-CH ₃	-	H	H	H	6
46	C	N	C	O	H	H	H	2-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	5
47	C	N	C	O	H	H	H	2-CH ₃	-	H	H	H	5
48	C	N	C	O	H	H	H	2-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	4
49	C	N	C	O	H	H	H	2-CH ₃	-	H	H	H	4
50	C	C	N	O	H	H	H	3-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	4
51	C	C	N	O	H	H	H	3-CH ₃	-	H	H	H	4
52	C	N	N	N	H	H	H	1-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	5
53	C	N	N	N	H	H	H	1-CH ₃	-	H	H	H	5
54	C	N	C	S	H	H	H	H	-	Ac	Ac	Ac	6
55	C	N	C	S	H	H	H	H	-	H	H	H	6
56	C	C	C	N	H	H	H	1-CO ₂ -tBu	2 y 3-H	Ac	Ac	Ac	6
57	C	C	C	N	H	H	H	H	2 y 3-H	H	H	H	6
58	C	C	N	O	H	H	H	3-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	6
59	C	C	N	O	H	H	H	3-CH ₃	-	H	H	H	6
60	C	N	N	N	H	H	H	1-CH ₃	-	Ac	Ac	Ac	6
61	C	N	N	N	H	H	H	1-CH ₃	-	H	H	H	6
62	C	N	C	N	H	H	H	1-CH ₃	2-CH ₃	Ac	Ac	Ac	4
63	C	N	C	N	H	H	H	1-CH ₃	2-CH ₃	H	H	H	4

TX indica la posición de sustitución de tioxilosa

Ac = COCH₃

Bz = benzoílo

Bn = Bencilo

*: ip significa un puente isopropilideno (o 1-metiletilideno)

#: sal con ácido trifluoroacético

La actividad anti-trombótica de los compuestos de acuerdo con la invención se estudia *in vivo* en ratas gracias a un ensayo que reproduce una trombosis venosa.

La trombosis venosa se induce de acuerdo con el protocolo descrito en Thromb. Haemost. 1992, 67(1), 176-179. La actividad por vía oral se estudia de acuerdo con el siguiente protocolo operatorio:

El experimento se realiza en ratas Wistar macho, sin estar en ayunas, que pesan de 250 a 280 g y se dividen en grupos, cada uno de 8 a 10 animales. Los productos a ensayar se administran por vía oral (por medio de un tubo) en solución o en suspensión en una solución de metilcelulosa (al 0,5% en agua). La concentración de los compuestos se calcula de tal manera que una cantidad de solución de 10 ml/kg se absorba por vía oral. Una trombosis se induce en un momento T (entre 2 horas y 8 horas) después de la administración del producto, y el trombo formado se retira y se pesa. Para inducir esta trombosis, se realiza una estasis venosa con hipercoagulación, de acuerdo a la técnica descrita por WESSLER (*J. Applied Physiol.* 1959, 943-946) usando, como agente de hipercoagulación, una solución de factor X activado (Xa), suministrado por la compañía Biogenic (Montpellier), y que tiene una concentración de 7,5 nKat/kg. La estasis venosa se realiza exactamente 10 segundos después de la inyección del agente de hipercoagulación. La actividad de los compuestos ensayados se verifica en varias dosis, después de que se administraron. La trombosis se induce entre 2 horas y 8 horas después de la administración del compuesto. Como ejemplo, los resultados de los ensayos anteriores se presentan en la siguiente tabla I para algunos compuestos de acuerdo con

la invención (la actividad se expresa mediante el porcentaje de inhibición de la formación del trombo, observado en presencia del compuesto de acuerdo con la invención, con respecto al peso del trombo formado en ausencia del compuesto).

TABLA I

Actividad por vía oral

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Tiempo (h)	Actividad (%)
2	6	2	94
8	6	2	91
12	6	2	74
16	6	2	80
18	6	2	62
39	6	2	100
43	6	2	53

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la invención presentan actividad contra trombosis venosa.

Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, así como sus sales con un ácido, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, para su utilización como medicamento. El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables podrá utilizarse para la preparación de un medicamento anti-trombótico para usarse, en particular, en el tratamiento o la prevención de trastornos de circulación venosa, y especialmente para corregir ciertos parámetros hematológicos que son sensibles a nivel venoso.

Un objeto de la presente invención también son, por lo tanto, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones farmacéuticas en general contienen excipientes adecuados. Dichos excipientes se seleccionan de acuerdo a la forma farmacéutica y la vía de administración deseada, en particular administración oral o administración por inyección.

Estas composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos convencionales conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular con excipientes fisiológicamente aceptables para obtener una forma inyectable que se utilizará directamente, una forma inyectable para preparar de manera extemporánea o una forma sólida para administración oral, tal como, por ejemplo, una cápsula de gelatina o un comprimido.

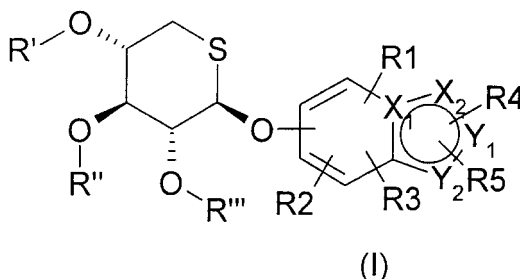
Como ejemplo, una forma inyectable se puede preparar preferentemente mediante liofilización de una solución filtrada y esterilizada que contiene el compuesto de acuerdo con la invención y un excipiente soluble en una cantidad necesaria y suficiente para obtener una solución isotónica después de la adición extemporánea de agua para inyección. La solución obtenida se puede administrar como una inyección subcutánea o intramuscular única, o en forma de una perfusión lenta. Una forma para la administración oral se presentará preferentemente en forma de una cápsula de gelatina que contiene el compuesto de la invención, finamente triturado, o mejor micronizado, y mezclado con excipientes conocidos por el experto en la materia, por ejemplo lactosa, almidón pre-gelatinizado o estearato de magnesio.

Para obtener el efecto terapéutico o profiláctico deseado, cada dosis unitaria puede contener de 10 a 500 mg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Nuevo compuesto de tioxilosa, **caracterizado** porque se selecciona entre:

a) los compuestos de fórmula:



en la que:

- el grupo pentapiranosilo representa un grupo 5-tio-β-D-xilopiranosilo libre o sustituido,
- R', R'' y R''' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de C₂-C₆, o dos de estos, adyacentes, forman un puente 1-metiletilideno,
- X₁ y X₂ representan cada uno un átomo de carbono o de nitrógeno,
- Y₁ e Y₂ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de carbono, de nitrógeno, de azufre o de oxígeno, con la condición de que, si Y₂ representa un átomo de oxígeno o de azufre, Y₁ representa un átomo de carbono o de nitrógeno,
- R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo -COOR₆ donde R₆ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo de C₁-C₄, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo fenilo, un átomo de halógeno o un grupo -COOR₆, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo acilo de C₂-C₆, un grupo benzoílo o un anillo fenilo;

b) las sales de adición de los compuestos de fórmula (I);

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la fórmula I mencionada anteriormente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un anillo fenilo o un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo acilo de C₂-C₆, un grupo benzoílo o un anillo fenilo.

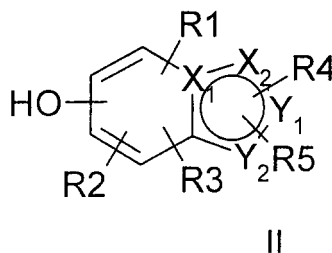
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque en la fórmula (I) mencionada anteriormente, X₁ e Y₂ representan un átomo de nitrógeno y X₂ e Y₁ representan un átomo de carbono.

4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R', R'' y R''' en la fórmula (I) mencionada anteriormente, representan un átomo de hidrógeno.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque en la fórmula (I) mencionada anteriormente, R', R'' y R''' representan un grupo COCH₃.

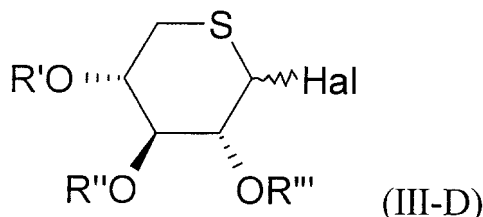
6. Procedimiento de fabricación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque comprende las etapas que consisten en:

a) hacer reaccionar un sistema aromático que comprende un grupo hidroxilo de carácter fenólico, de fórmula:

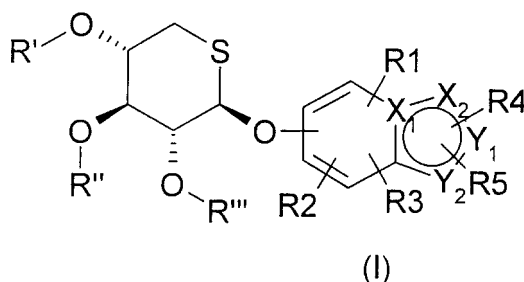


en la que:

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de carbono o de nitrógeno,
- Y_1 e Y_2 representan un átomo de carbono, de nitrógeno, de azufre o de oxígeno, con la condición de que, si Y_2 representa un átomo de oxígeno o de azufre, Y_1 representa un átomo de carbono o de nitrógeno,
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo $-\text{COOR}_6$ donde R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alquilo de C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por un anillo fenilo, un átomo de halógeno o un grupo $-\text{COOR}_6$, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un grupo acilo de C_2 - C_6 , un grupo benzoilo o un anillo fenilo, con un derivado de 5-tioxilopiranososa de fórmula:

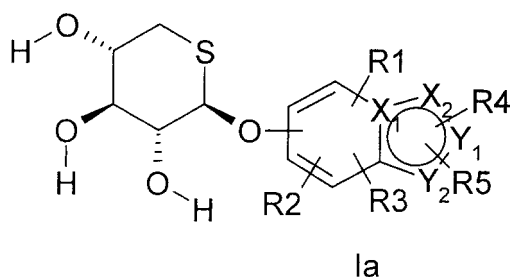


en la que Hal representa un halógeno, preferentemente bromo, y R' , R'' y R''' representan un grupo acilo de C_2 - C_6 , preferentemente el grupo acetilo, en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo o tolueno, en presencia de una sal de plata, en particular óxido de plata o imidazolato de plata, o de una sal de zinc (en particular el óxido o el cloruro) en medio anhidro, a una temperatura comprendida entre 25 y 110°C y durante de 1 a 10 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R' , R'' , R''' , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

b) si es necesario, hacer reaccionar el compuesto de fórmula I obtenido anteriormente con una solución de amoníaco en metanol para realizar la desacilación del resto tioxilopiranosilo y de este modo reemplazar los grupos acilo por átomos de hidrógeno y obtener el compuesto de fórmula:



en la que X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 conservan el mismo significado que anteriormente;

c) si es necesario, hacer reaccionar uno de los compuestos I o Ia obtenidos anteriormente con un ácido de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia, para obtener la sal de adición correspondiente;

d) si es necesario, hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ia obtenido anteriormente con 2-metoxipropeno, en un disolvente anhidro y en un medio ácido, para obtener el compuesto de fórmula I en la que dos de los sustituyentes R' , R'' y R''' , adyacentes, representan un puente 1-metiletilideno y el tercero representa un átomo de hidrógeno.

ES 2 335 062 T3

7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como sustancia farmacológicamente activa.

5 8. Utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las trombosis, en particular trombosis venosas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65