(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 581 728**

(51) Int. Cl.:

C07D 493/10	(2006.01)
C07H 7/04	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01)
A61K 31/35	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011** **E 11816055 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2604612**

(54) Título: **Derivados de C-aril-glucósido, procedimiento de preparación y uso farmacéutico de los mismos**

(30) Prioridad:

06.12.2010 CN 201010589606
10.08.2010 CN 201010249618

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2016

(73) Titular/es:

SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO. LTD. (50.0%)
279 Wenjing Road
Minhang DistrictShanghai 200245 y
JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

YANG, FANGLONG;
TANG, PENG CHO;
DONG, QING;
TU, WANGYANG;
FAN, JIANG;
GUAN, DONGLIANG;
SHEN, GUANGYUAN;
WANG, YANG;
YUAN, JIJUN y
ZHANG, LIMIN

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 581 728 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de C-aril-glucósido, procedimiento de preparación y uso farmacéutico de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de C-aril-glucósido de fórmula (I) o sales o estereoisómeros farmacéuticos de los mismos, sus métodos de preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y usos terapéuticos de los mismos, particularmente su uso farmacéutico como un inhibidor de SGLT co-transportador de glucosa dependiente de sodio.

Fundamento de la invención

En las etapas iniciales del tratamiento de diabetes, el control de la dieta y la terapia de ejercicio contribuyen al control glucémico preferido. Cuando estos métodos pierden el control de la regulación glucémica, se necesitan urgentemente la insulina o fármacos hipoglucémicos orales para el tratamiento. Hay varios fármacos hipoglucémicos para el tratamiento clínico que comprenden biguanidas, compuestos de sulfonilurea, agentes que mejoran la resistencia a la insulina e inhibidores de α-glucosidasa, etc. Debido a los diferentes efectos adversos de los fármacos anteriores, respectivamente, dichos fármacos podrían no cubrir las necesidades de la terapia a largo plazo. Por ejemplo, las biguanidas podrían aumentar el riesgo de acidosis láctica; los compuestos de sulfonilurea podrían dar por resultado síntomas de hipoglucemia; los agentes que mejoran la resistencia a la insulina podrían ser responsables de inducir edema y fallo cardiaco; y los inhibidores de α-glucosidasa podrían provocar dolor abdominal, hinchamiento, diarrea, etc. En consecuencia, el desarrollo de agentes hipoglucémicos nuevos, más seguros y mucho más efectivos es muy esperado para cubrir las necesidades del tratamiento de diabetes.

La investigación indica que el transporte de glucosa en las células se realiza tanto por transportadores de glucosa facilitativos ("pasivos") (GLUTs) como transportadores de glucosa acoplados con sodio ("activos") (SGLTs). Los miembros de SGLT que actúan como transportadores de glucosa se distribuyen principalmente en el intestino y los túbulos próximos a los riñones, indicando que los SGLT son responsables de la mayoría de la reabsorción de glucosa en el intestino y los riñones. Los SGLT se consideran como dianas antidiabéticas potenciales e ideales.

En detalle, SGLT-1 se expresa predominantemente en la célula de mucosa del intestino delgado y un poco se expresa en el miocardio y los riñones. SGLT-1 modula la absorción de glucosa intestinal como un cooperador con los GLUT. Un segundo transportador de glucosa-Na^+, SGLT-2, es responsable de la reabsorción de glucosa renal por su alta expresión en el riñón. La glucosa en la orina se une de forma activa a la célula epitelial de los túbulos renales desde el filtrado glomerular y se reutiliza en las células a través de los transportadores SGLT2. En dicha etapa, SGLT-2 se hace cargo del 90% de la reabsorción mientras SGLT1 transporta el resto del 10%. La conclusión de que SGLT2 es el principal transportador de glucosa se ha confirmado adicionalmente en ensayos animales. La reabsorción glucémica renal de ratas se suprimirá significativamente cuando la expresión de ARNm de SGLT-2 de la célula cortical renal se inhiba usando oligonucleótido antisentido de SGLT-2 específico. Esto indicó que los nuevos inhibidores de SGLT (SGLT-1/SGLT-2), que podrían hacer realidad el control de glucosa intestinal absorbiendo además de inhibiendo la reabsorción de glucosa renal por medio de la regulación de la función del transporte de glucosa, podrían ser fármacos antidiabéticos potenciales ideales con mejora de glucosa excretada desde la orina y efecto sistemático en la reducción del azúcar en sangre.

Además, la aplicación de inhibidores de SGLT se encontró también en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes, que incluyen retinopatía, neuropatía, nefropatía y enfermedades relacionadas tales como metabolismo de la glucosa (homeostasis de la glucosa disminuida), hiperinsulinemia, hiperglucemia y obesidad, etc. Mientras, los inhibidores de SGLT evitaron o aliviaron la respuesta adversa y mejoraron el cumplimiento del paciente en combinación con fármacos terapéuticos existentes que implican sulfonamida, tiazolidinadiona, metformina e insulina, etc. sin influir en la eficacia y disminuyendo las cantidades de los fármacos.

El documento WO 2010/023594 A1 describe derivados de dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol y usos de los mismos para el tratamiento de trastornos mediados por inhibidores del transportador de glucosa en sodio, en particular inhibidores de SGLT2.

Mascitti, V. y Préville (Organic Letters 2010, 12(13): páginas 2940-2943) describe métodos para la síntesis estereoselectiva de un inhibidor de dioxabiciclo[3.2.1]octano SGLT2.

El documento WO 02/083066 A2 se refiere a complejos cristalinos de aminoácidos con C-aril-glucósidos y su uso para el tratamiento de diabetes.

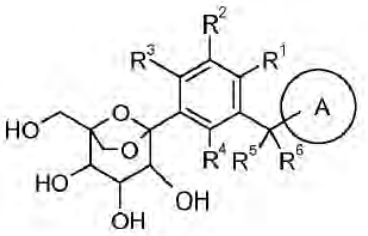
El documento WO 2005/012326 A1 se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora frente a transportadores dependientes de sodio.

En conclusión, los inhibidores de SGLT especialmente los inhibidores de SGLT-2 se probaron que eran candidatos prometedores para el uso como fármacos antidiabéticos y nuevo agente antidiabético. Aunque las patentes CN1989132A, CN1671682A, CN1829729A y WO02010023594A1 han descrito una serie de C-aril-glucósidos y

derivados para usar como inhibidores de SGLT-2, los nuevos compuestos que tienen eficacia, farmacocinéticas y seguridad mejoradas se necesitan aún urgentemente para la diabetes y trastornos metabólicos relacionados. La presente invención describe compuestos de fórmula (I) y se encuentra que dichos compuestos tienen excelente efecto inhibidor de SGLT-2 e hipoglucémico.

Descripción de la invención

La presente invención está dirigida a proporcionar un compuesto de fórmula (I)



(I)

que tiene la estereoquímica como se representa en la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

(II)

en donde:

el anillo A es fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente por 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y $–OR^7$;

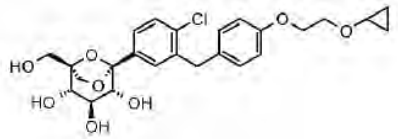
R^7 es alquilo, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente por 1 a 3 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alcoxi y cicloalcoxi.

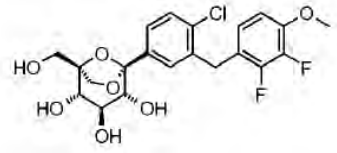
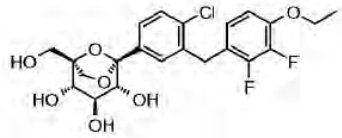
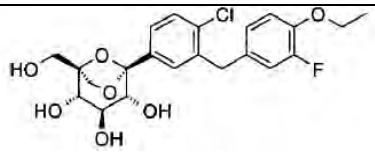
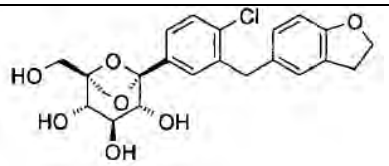
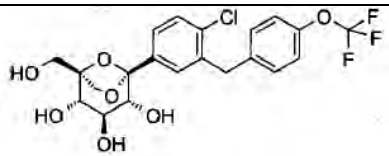
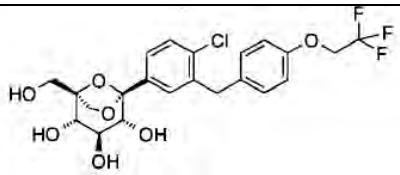
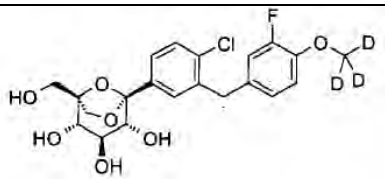
R^1 es halógeno; R^2, R^3, R^4 son cada uno hidrógeno; R^5, R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio.

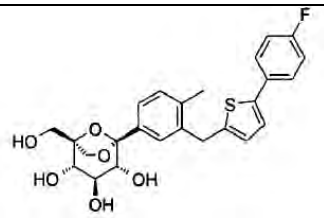
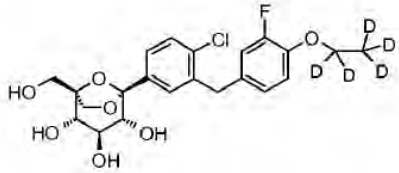
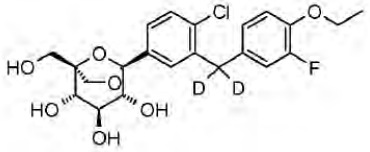
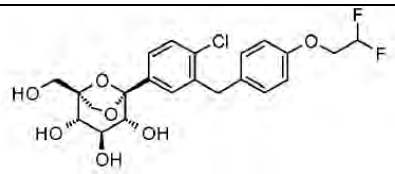
Preferiblemente R^7 es alquilo C_{1-4},

Preferiblemente, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), farmacéuticamente aceptable en donde R^5 o R^6 es deuterio.

Se va a entender que cualquier descripción, realización o ejemplo que no cae dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no es parte de la invención y se describe solo con propósito ilustrativo.

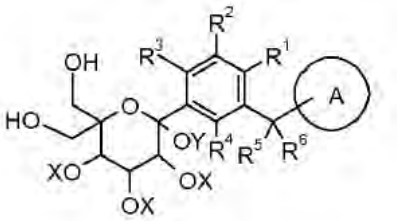
Ejemplo núm.	Estructura y nombre
1	
	(1R,2S,3S,4R,5R)-5-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

Ejemplo núm.	Estructura y nombre
2	
	(1R,2R,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
3	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
4	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
5	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
6	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
7	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
8	

Ejemplo núm.	Estructura y nombre
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
9	
10	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
11	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
12	
	(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

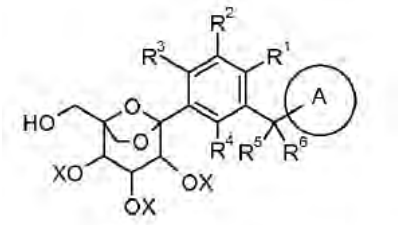
O sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o cualquier isómero estereoquímico de los mismos.

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), que comprende las siguientes etapas de:



(IA)

convertir un compuesto de fórmula (IA) en un compuesto de fórmula (IB);



(IB)

desproteger el compuesto de fórmula (IB) en el compuesto de fórmula (I); en donde:

R^1-R^6 y el anillo A son como se definen en la fórmula (I);

X e Y son grupos de protección de hidroxilo, preferiblemente alquilo o bencilo.

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula (I), sales fisiológicas de los mismos y estereoisómeros de los mismos, en la preparación de un inhibidor del transportador de glucosa dependiente de sodio.

Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula (I), sales fisiológicas de los mismos y estereoisómeros de los mismos, en la preparación de un medicamento para tratar o ralentizar el desarrollo o comienzo de la siguiente enfermedad, en donde dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.

La presente invención también se refiere a un método para tratar las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticas del mismo o estereoisómeros del mismo.

La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticas del mismo o estereoisómeros del mismo, para el uso como un medicamento para tratar o ralentizar el desarrollo o comienzo de las siguientes enfermedades, en donde dichas enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo y vehículos farmacéuticamente aceptables. Y la presente invención se refiere al uso de dicha composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para tratar o ralentizar el desarrollo o comienzo de las siguientes enfermedades, en donde dichas enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.

La presente invención se refiere también a un método para tratar las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere al uso de dicha composición farmacéutica como un medicamento para tratar o ralentizar el desarrollo o comienzo de las siguientes enfermedades, en donde dichas enfermedades se seleccionan del grupo seleccionado de diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.

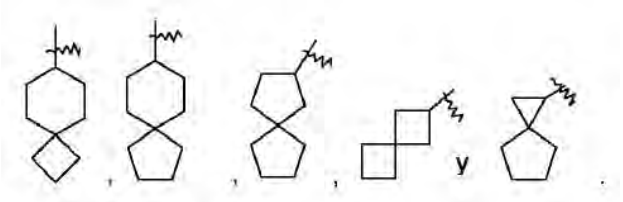
Descripción detallada de la invención

A menos que se afirme otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria y reivindicaciones tienen los significados descritos a continuación.

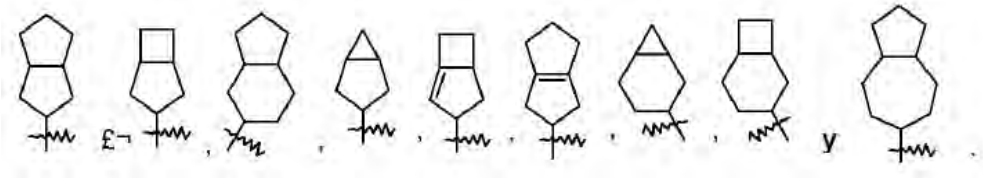
"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada C1-C20. Preferiblemente un grupo alquilo es un alquilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, n-nonilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3,-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, y los isómeros de cadena ramificada de los mismos. Más preferiblemente un grupo alquilo es un alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-diemtilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, etc. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado y/o parcialmente insaturado y tiene 3 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente un grupo cicloalquilo es un cicloalquilo que tiene 3 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente un grupo cicloalquilo es un cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de cicloalquilo monocíclico incluyen, aunque no están limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, etc. El cicloalquilo policíclico incluye el cicloalquilo que tiene anillo espiro, anillo condensado y anillo en puente.

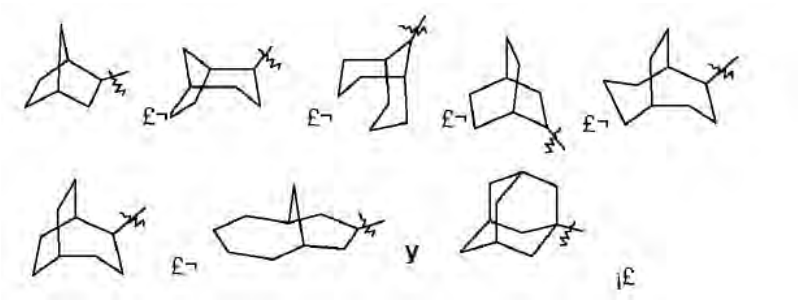
"Espirocicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (denominado un átomo espiro), en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, aunque ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un espirocicloalquilo tiene de 6 a 14 miembros, más preferiblemente tiene de 7 a 10 miembros. Según el número de los átomos espiro comunes entre espiroanillos, el espirocicloalquilo está dividido en espiroanillos monocíclicos, espiroanillos bicíclicos o espiroanillos multicíclicos, preferiblemente se refiere a espiroanillo monocíclico o espiroanillo bicíclico. Más preferiblemente el espirocicloalquilo es espiroanillo monocíclico de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Ejemplos representativos de espirocicloalquilo incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:



"Cicloalquilo condensado" se refiere a un grupo hidrocarburo policíclico de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, aunque ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un grupo cicloalquilo condensado tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente tiene de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos con miembros, el cicloalquilo condensado se divide en anillo bicíclico, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, condensado, preferiblemente anillo bicíclico o anillo tricíclico, condensado. Más preferiblemente el cicloalquilo condensado es anillo bicíclico condensado de 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Ejemplos representativos de cicloalquilo condensado incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:



“Cicloalquilo en puente” se refiere a un grupo hidrocarburo policíclico de 5 a 20 miembros, en donde cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos de carbono desconectados. Dichos anillos podrían tener uno o más dobles enlaces pero tienen un sistema de electrones pi no completamente conjugado. Preferiblemente un cicloalquilo en puente tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente tiene 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el cicloalquilo en puente está dividido en anillo bicíclico, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, en puente, preferiblemente cicloalquilo en puente de anillo bicíclico, anillo tricíclico o anillo tetracíclico, más preferiblemente cicloalquilo en puente de anillo bicíclico o anillo tricíclico. Ejemplos representativos de cicloalquilo en puente incluyen, aunque no están limitados a los grupos siguientes:

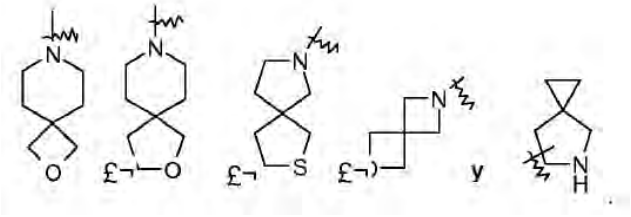


Dicho cicloalquilo puede estar condensado a arilo, heteroarilo o alquilo heterocíclico, en donde el anillo conectado con la estructura parental es cicloalquilo. Ejemplos representativos de cicloalquilo en puente incluyen, aunque no están limitados a indanilacético, tetrahidronaftaleno, benzocicloheptilo, etcétera. Dicho cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más grupos independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquiloxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

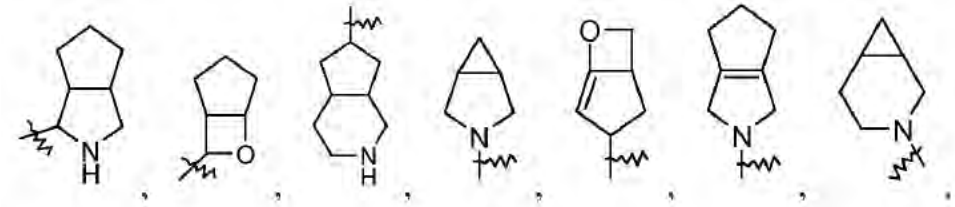
“Alquenilo” se refiere a un alquilo definido como anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, se refiere a vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, etc. El grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

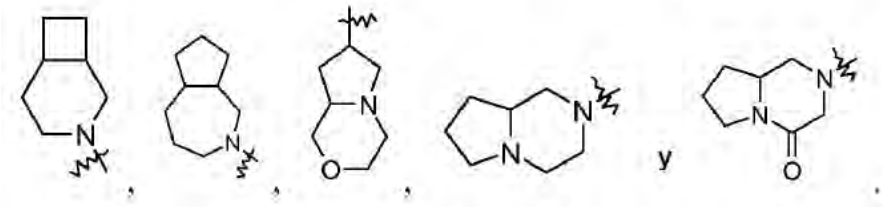
“Alquinilo” se refiere a un alquilo definido como anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, se refiere a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionado(s) independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

“Alquilo heterocíclico” se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado y/o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)m (en donde m es 0, 1 o 2) como átomos anulares, aunque excluyendo –O-O-, -O-S-, o –S-S- en el anillo, siendo los restantes átomos anulares C. Preferiblemente, el alquilo heterocíclico tiene 3 a 12 miembros que tienen 1 a 4 de dichos heteroátomos; más preferiblemente, tiene 3 a 10 miembros. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico monocíclico incluyen, aunque no están limitados a pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, sulfo-morfolinilo, homopiperazinilo, etcétera. El alquilo heterocíclico policíclico incluye alquilo heterocíclico que tiene anillo espiro, anillo condensado y anillo en puente. “Alquilo heterocíclico espiro” se refiere a un grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (denominado como átomo espiro), en donde dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)p (en donde p es 0, 1 o 2) como átomos anulares, siendo los átomos anulares restantes C, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, aunque ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente un alquilo heterocíclico espiro tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente tiene 7 a 10 miembros. Según el número de átomos comunes, el alquilo heterocíclico espiro se divide en alquilo heterocíclico espiro monocíclico, alquilo heterocíclico espiro bicíclico o alquilo heterociclo espiro multicíclico, preferiblemente alquilo heterocíclico espiro monocíclico o alquilo heterociclo espiro bicíclico. Más preferiblemente el alquilo heterocíclico espiro es alquilo heterocíclico espiro monocíclico de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/ miembros. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico espiro incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:

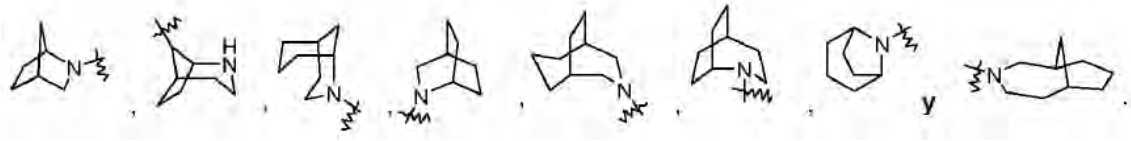


"Alquilo heterocíclico condensado" se refiere a un grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, aunque ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y en donde dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)p (en donde p es 0, 1 o 2) como átomos anulares, siendo los átomos anulares restantes C. Preferiblemente un alquilo heterocíclico condensado tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente tiene 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el alquilo heterocíclico condensado se divide en anillo bicíclico, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, condensado, preferiblemente anillo bicíclico o anillo tricíclico condensado. Más preferiblemente el alquilo heterocíclico condensado es anillo bicíclico condensado de 5 miembros/5 miembros, o 5 miembros/6 miembros. Ejemplos representativos del alquilo heterocíclico condensado incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:

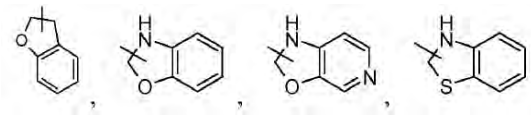




"Alquilo heterocíclico en puente" se refiere a un grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 14 miembros, en donde cada dos anillos del sistema comparten con dos átomos de carbono desconectados, dichos anillos podrían tener uno o más dobles enlaces aunque tienen sistemas de electrones pi no completamente conjugados, y dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)m (en donde m es 0, 1 o 2) como átomos anulares, siendo los restantes átomos anulares C. Preferiblemente un alquilo heterocíclico en puente tiene 6 a 14 miembros, más preferiblemente 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el alquilo heterocíclico en puente se divide en anillo bicíclico, anillo tricíclico, anillo tetracíclico o anillo multicíclico, en puente, preferiblemente alquilo heterociclo en puente de anillo bicíclico, anillo tricíclico o anillo tetracíclico. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico en puente incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:



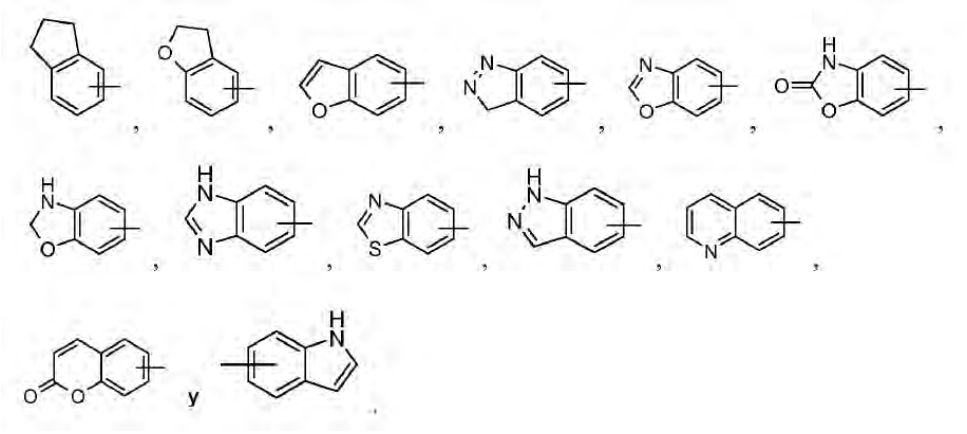
El alquilo heterocíclico dicho puede estar condensado a arilo, alquilo heterocíclico o cicloalquilo, en donde el anillo conectado con la estructura parental es alquilo heterociclo. Ejemplos representativos de alquilo heterocíclico incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:



etcétera. El alquilo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo,

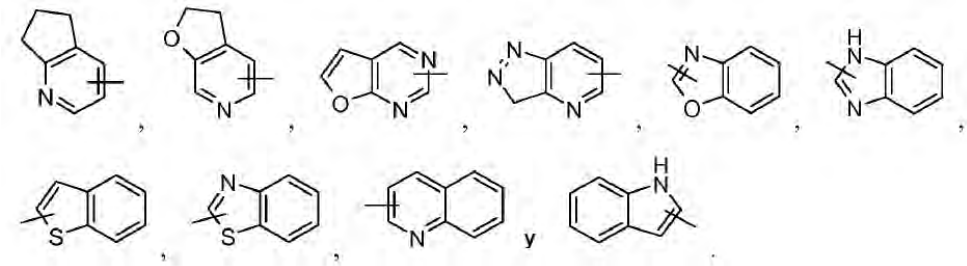
alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

"Arilo" se refiere a un grupo anular monocíclico o anillo multicíclico condensado (un sistema anular "condensado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo en el sistema) todo de carbono de 6 a 14 miembros, y tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente el arilo tiene 6 a 10 miembros, tal como fenilo y naftilo. Dicho arilo puede estar condensado a heteroarilo, alquilo heterocíclico o cicloalquilo, en donde el anillo conectado con la estructura parental es arilo. Ejemplos representativos de arilo incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:



El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

"Heteroarilo" se refiere a un heteroarilo que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S como átomos anulares y tienen 5 a 14 átomos anulares, preferiblemente anillo de 5 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo y similares. Dicho heteroarilo puede estar condensado con el anillo de arilo, grupo heterocíclico o cicloalquilo, en donde el anillo conectado con la estructura parental es heteroarilo. Ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a los siguientes grupos:



El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ y $-C(O)NR^8R^9$.

"Alcoxilo" se refiere a grupo –O-(alquilo), en donde el alquilo se define como anteriormente. Ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. El alcoxilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquioxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ o $-C(O)NR^8R^9$.

"Cicloalcoxi" se refiere a un grupo –O-(cicloalquilo), en donde el cicloalquilo se define como anteriormente. Ejemplos representativos incluyen, aunque no están limitados a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y

similares. El cicloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquioxilo, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquioxilo, alquiloxilo heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, oxo, $-OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-NR^8R^9$ o $-C(O)NR^8R^9$.

“Hidroxi” se refiere a un grupo –OH.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Amino” se refiere a un grupo $-NH_2$.

“Ciano” se refiere a un grupo –CN.

“Nitro” se refiere a un grupo $-NO_2$.

“Bencilo” se refiere a un grupo $-CH_2$-fenilo.

“Oxo” se refiere a un grupo =O.

“Ácido carboxílico” se refiere a un grupo –C(O)OH.

“Éster carboxílico” se refiere al grupo –C(O)O(alquilo) o (cicloalquilo).

“Tienilo” se refiere al grupo .

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso o circunstancia descritos posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye ejemplos donde el suceso o circunstancia puede ocurrir o no. Por ejemplo, “grupo heterociclo opcionalmente más sustituido por un grupo alquilo” significa que el alquilo puede o no estar presente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclo se sustituye por un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está sustituido por el grupo alquilo.

“Sustituido” se refiere a uno o más átomos de hidrógeno del grupo, preferiblemente 5 de máximo, más preferiblemente 1-3 sustituidos independientemente por el número correspondiente de sustituyentes. De forma absoluta, los sustituyentes están en su única posición química posible. Los técnicos en el campo son capaces de determinar (de forma experimental o teórica) sustituyentes posibles o imposibles sin demasiado esfuerzo. Por ejemplo, es inestable cuando se une un grupo amino o grupo hidroxilo que tiene hidrógeno libre con átomos de carbono que tiene un enlace insaturado (tal como olefínico).

Una “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en esta memoria, o sales o profármacos fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tal como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de la composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, absorbiendo el beneficio del ingrediente activo de forma más efectiva.

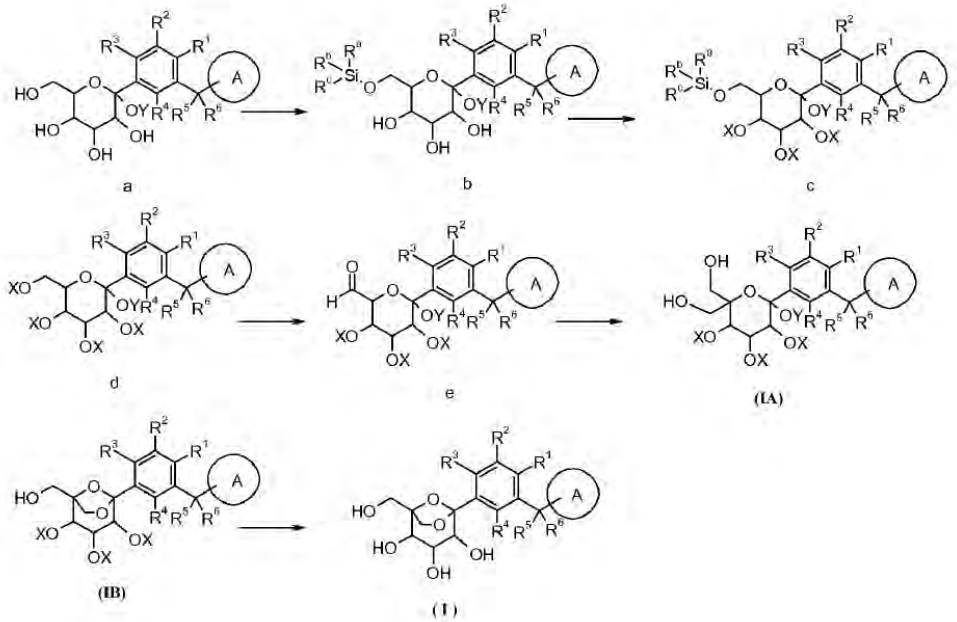
Los procesos, enfermedades y dolencias denominadas de forma colectiva como “Síndrome X” (también conocido como síndrome metabólico) se detallan en Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997; 82, 727-734.

m y R^7-R^9 son como se definen en la fórmula (I).

Métodos de implementación específica

Para completar el propósito de la invención, la invención aplica la siguiente solución técnica:

Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o isómeros estereoquímicos de los mismos según la presente invención comprende las siguientes etapas de:



En condiciones básicas, el compuesto a se hizo reaccionar con reactivo de clorosilicano para obtener un compuesto b protegido por sililo a temperatura ambiente, que se trata con NaH y bromuro de bencilo para obtener el compuesto c. En disolución de metanol, el grupo protector sililo del compuesto c se desprotege por un cloruro de acilo para obtener hidroxi compuesto d, que se oxida para obtener aldehído e. Entonces el compuesto e se hizo reaccionar con hidróxido sódico en disolución de formaldehido para obtener doble hidroxi compuesto f (también denominado compuesto (IA)). Al tratarse con ácido trifluoroacético (TFA), el compuesto (IA) se convirtió a compuesto (IB), y los grupos protectores de bencilo del compuesto (IB) se redujeron por hidrogenación catalítica en paladio/carbono para obtener un compuesto de fórmula (I).

En donde:

R^1 ~ R^6 son como se definen en la fórmula (I) anterior;

X e Y son grupos protectores de hidroxilo, preferiblemente grupo alquilo o bencilo.

Ejemplos de la implementación de la invención

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Las estructuras de todos los compuestos se identificaron pro resonancia magnética nuclear (^{1}H RMN) y/o espectrometría de masas (MS). Los desplazamientos químicos de ^{1}H RMN se grabaron como ppm (10^{-6}). ^{1}H RMN se realizó en un espectrómetro Bruker AVANCE-400. Los disolventes apropiados incluyeron metanol deuterado (CD_3OD), cloroformo deuterado ($CDCl_3$) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) con tetrametilsilano (TMS) como el patrón interno.

MS se determinó en el espectrómetro de masas FINNIGAN LCQ Ad (ESI) (Thermo, Modelo: Finnigan LCQ advantage MAX).

El HPLC se determinó en el espectrómetro de cromatografía líquida a alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 150x4,6 mm) y espectrómetro de cromatografía líquida a alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gimini C18 150x4,6 mm).

El gel de sílice en capa fina usado fue la placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254. La dimensión de las placas usadas en TLC fue 0,15 mm a 0,2 mm y la dimensión de las placas usadas en la purificación del producto fue 0,4 mm a 0,5 mm.

La cromatografía en columna usada generalmente fue Yantai Huanghai de malla 200 a 300 con gel de sílice como vehículo.

Los materiales de partida de la presente invención se conocieron o compraron de ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc, Darui Finechemical Co., Ltd. etcétera, o podrían prepararse por los métodos de síntesis convencionales en la técnica anterior.

El término “atmósfera de argón” o “atmósfera de nitrógeno” se refiere a una atmósfera tal que un matraz de reacción se equipó con un globo lleno de aproximadamente 1 L de argón o nitrógeno.

El término “atmósfera de hidrógeno” se refiere a que un matraz de reacción se equipó con un globo lleno aproximadamente con 1 L de hidrógeno.

Las reacciones de hidrogenación presurizadas se realizaron con espectrómetro de hidrogenación Parr 3916EKX y generador de hidrógeno QL-500 o espectrómetro de hidrogenación HC2-SS.

En las reacciones de hidrogenación, el sistema de reacción se puso generalmente al vacío y se llenó con hidrógeno; mientras se repitió la operación anterior tres veces.

La reacción de microondas se llevó a cabo en un reactor de microondas tipo CEM Discover-S-908860.

A menos que se afirme otra cosa, la reacción se llevó a cabo en una atmósfera de nitrógeno o argón.

A menos que se afirme otra cosa, la disolución usada en los ejemplos se refirió como una disolución acuosa.

A menos que se afirme otra cosa, la temperatura de reacción fue temperatura ambiente.

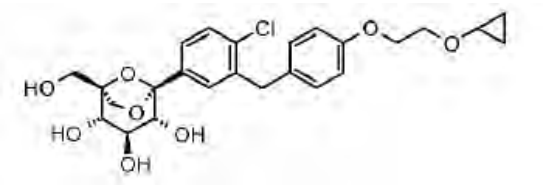
La temperatura ambiente fue la temperatura de reacción de más ambiente, que era 20ºC-30ºC.

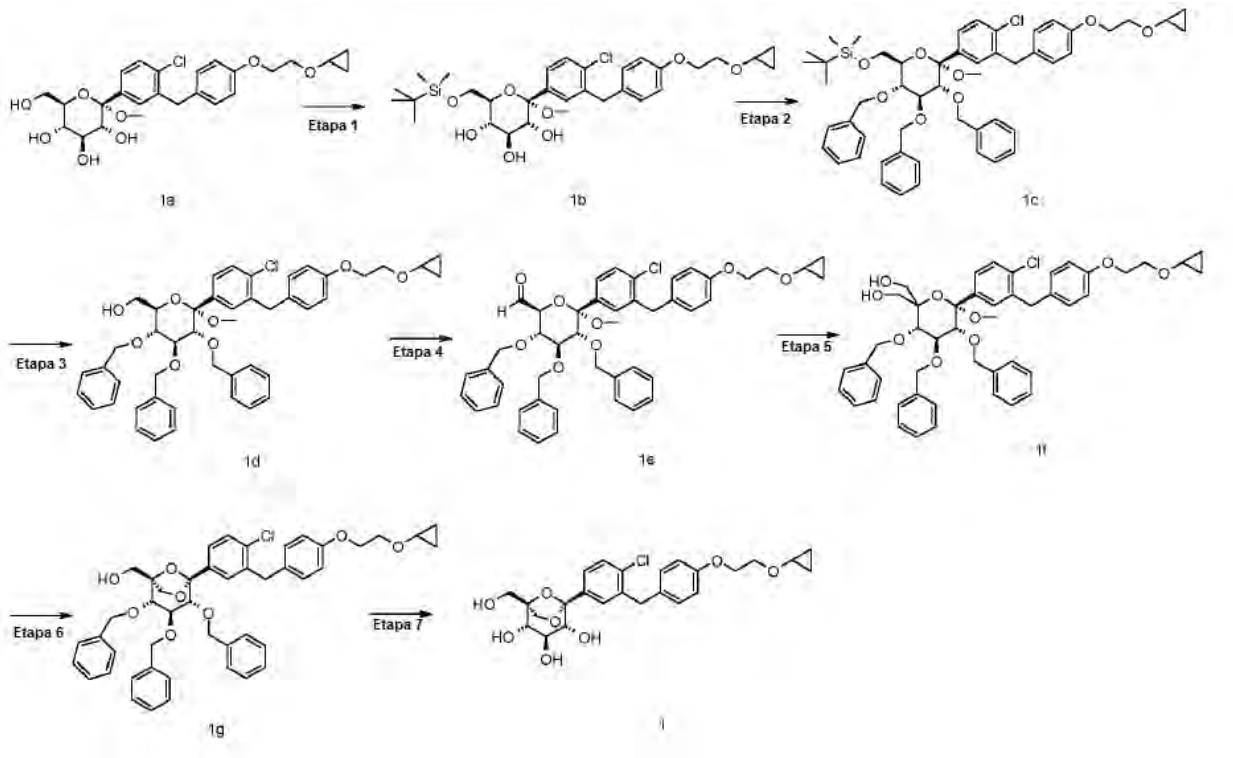
El procedimiento de reacción en los ejemplos se monitorizó por cromatografía de capa fina (TLC). El sistema disolvente de desarrollo comprende sistema de diclorometano y metanol, sistema de hexano y acetato de etilo, sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, y acetona. La relación del volumen del disolvente se ajustó según la polaridad de los compuestos.

El sistema de elución de la cromatografía en columna y el sistema disolvente de desarrollo de la cromatografía en capa fina comprende: A: sistema de diclorometano y metanol, B: sistema de n-hexano y acetato de etilo, C: sistema de diclorometano y acetona. La relación del volumen del disolvente se ajustó según la polaridad de los compuestos, y a veces se ajustó también añadiendo un agente básico tal como trietilamina o un agente ácido tal como ácido acético.

Ejemplo 1

(1S,2S,3S,4R,5R)-5-[4-Cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 1a (preparado según el método en el documento WO2010022313) (3,0 g, 6,06 mmoles) en 20 mL de piridina, seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (148 mg, 1,21 mmoles) y TBSCl (1,1 g, 7,27 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua y se repartió. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (50 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 1b (3,0 g, sólido amarillo), rendimiento: 81,1%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,50 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,04 (m, 5H), 3,88 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,53 (m, 4H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Etapa 2

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]butil terciario-dimetil-silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 1b (3,0 g, 4,92 mmoles) en 50 mL de N,N-dimetilformamida y se enfrió a 0ºC. Se añadió NaOH al 60% (984 mg, 24,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera bromuro de bencilo (2,95 mL, 24,6 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadiera 5 mL de metanol. El residuo se disolvió en 100 mL de acetato de etilo y se repartió. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 mLx2) y se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniendo el compuesto del título en bruto [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]-butilo terciario-dimetil-silano 1c (4,26 g, grasa amarilla), que se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 3

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]butilo terciario-dimetil-silano 1c en bruto (4,26 g, 4,92 mmoles) en 30 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (52 µL, 0,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 1d (2,3 g, grasa amarilla), rendimiento: 62,2%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (m, 13H), 7,20 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,80 (d, 2H), 4,92 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,85 (m, 6H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 0,63 (m, 2H), 0,48 (m, 2H).

Etapa 4

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,19 mL, 2,2 mmoles) en 10 mL de cloruro de metileno, se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de 5 mL de una disolución de dimetilsulfóxido en cloruro de metileno y 10 mL de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 1d (1,3 g, 1,7 mmoles) en cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78ºC. A partir de ahí, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1-2 horas después de que se añadiera trietilamina (1,18 mL, 8,5 mmoles). La mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 10 mL de ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (10 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 1e (1,3 g, aceite incoloro), que se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.

MS m/z (ESI): 780,3 [M+18]

Etapa 5

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 1e en bruto (1,3 g, 1,7 mmoles) se disolvió en 15 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de disolución de formaldehido al 37% (2,6 mL, 34 mmoles) y una disolución de hidróxido sódico (204 mg, 5,1 mmoles) en 5,1 mL de agua en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 70ºC, después se enfrió a 50ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3) después de que se añadieran 20 mL de disolución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (20 mL), disolución saturada de cloruro sódico (20 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Después se añadieron 20 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1) en el residuo, antes de que se añadiera borohidruro sódico (130 mg, 3,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se repartió. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (10 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, después el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 1f (320 mg, aceite incoloro), rendimiento: 23,7%.

Etapa 6

[(1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 1f (320 mg, 0,4 mmoles) en 10 mL de cloruro de metileno y se enfrió a -10ºC, seguido por adición de ácido trifluoroacético (62 mL, 0,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 10 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para

obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]-fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 1g (230 mg, aceite incoloro), rendimiento: 75,3%.

MS m/z (ESI): 780,3 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (m,12H), 7,15 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,77 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (m, 6H), 3,83 (m, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,48 (m, 2H).

Etapa 7

(1S,2S,3S,4R,5R)-5-[4-Cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

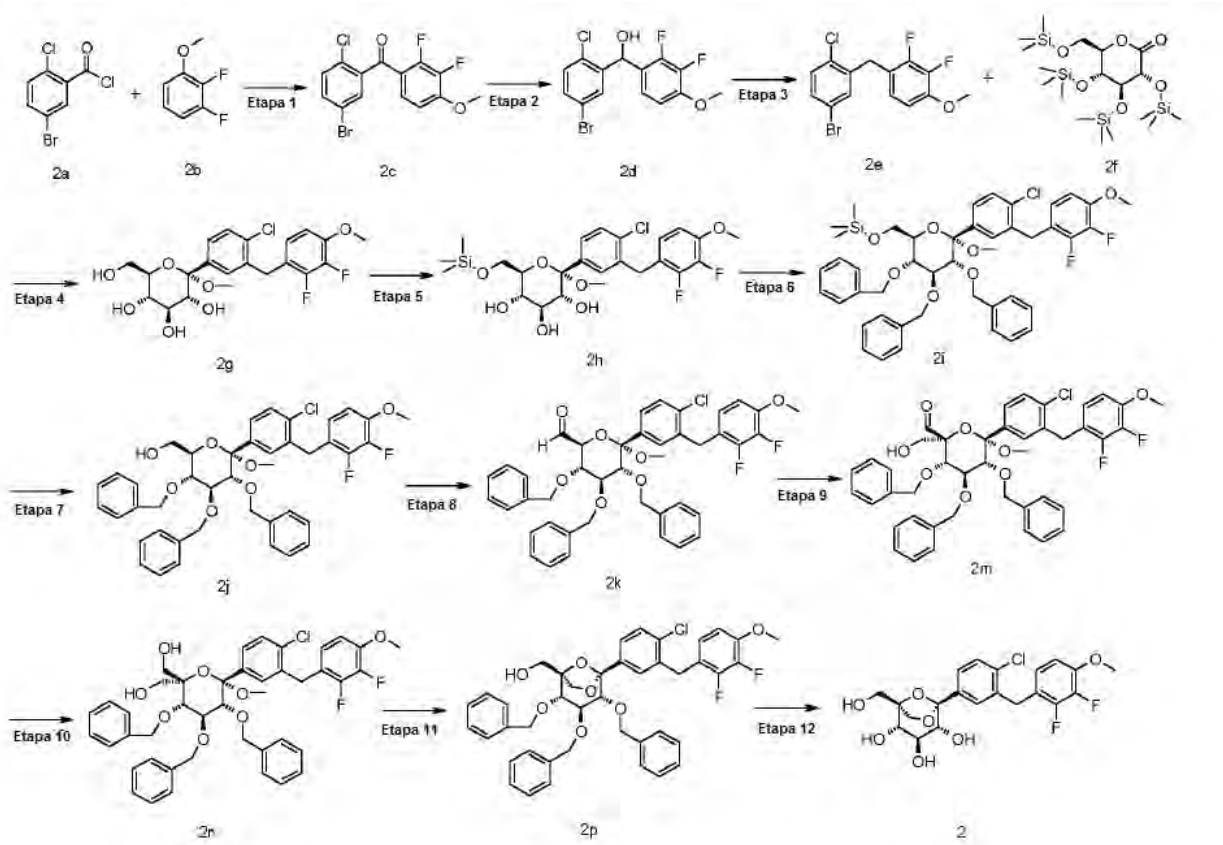
Se disolvió [(1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo-[3.2.1]octan-1-il]metanol 1g (220,3 mg, 0,29 mmoles) en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de 1,2-diclorobenceno (0,34 mL, 3 mmoles) y paladio/carbono (90 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5R)-5-[4-cloro-3-[[4-[2-(ciclopropoxi)etoxi]fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 1 (140 mg, sólido blanco), rendimiento: 100%.

MS m/z (ESI): 510,2 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,45 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,83 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,48 (m, 2H).

Ejemplo 2

(1R,2R,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



Etapa 1

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)ona

Se disolvieron cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 2a (7,22 g, 28,45 mmoles) y 1,2-difluoro-3-metoxi-benceno 2b (4,1 g, 28,45 mmoles, preparado según el método en el documento CN2003468A) en 50 mL de cloruro de metileno y se enfriaron a 0ºC, seguido por la adición de tricloruro de aluminio (3,4 g, 25,6 mmoles) en una carga. La mezcla se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se repartió después de que se añadieran 20 mL de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con diclorometano (50 mLx2). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de carbonato sódico (50 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (50 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)ona 2c (5,1 g, sólido amarillo), rendimiento: 49,5%.

MS m/z (ESI): 362,9 [M+18]

Etapa 2

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metanol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)ona 2c (5,1 g, 14,1 mmoles) en 40 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1) y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de borohidruro sódico en una carga (1,07 g, 28,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 10 mL de acetona. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se repartió. El extracto orgánico se lavó con agua (20 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metanol 2d (5,1 g, grasa amarilla), rendimiento: 99,6%.

Etapa 3

1-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-difluoro-4-metoxi-benceno

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metanol 2d (5,1 g, 14,1 mmoles) en 40 mL de cloruro de metileno, seguido por la adición de trietilsilano (6,75 mL, 42,3 mmoles) y la adición en gotas de trifluoruro de boro dietiléter (3,57 mL, 28,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 20 mL de disolución saturada de carbonato sódico. La fase

acuosa se extrajo con diclorometano (20 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-difluoro-4-metoxi-benceno 2e (3,55 g, sólido blanco), rendimiento: 72,4%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,33 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 4

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-difluoro-4-metoxi-benceno 2e (3,55 g, 10,2 mmoles) en 30 mL de disolución mezclada (THF y tolueno, v:v=1:2) y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi en n-hexano (4,9 mL, 12,26 mmoles). Después de agitarse durante 1 hora a -78ºC, se añadió una disolución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (5,24 g, 11,22 mmoles, preparada según el método en el documento WO2010048358) en tolueno (30 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -78ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 30 mL de disolución saturada de carbonato sódico. El residuo se disolvió en 30 mL de disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 2g (1,31 g, sólido blanco), rendimiento: 27,9%.

MS m/z (ESI): 429,1 [M-31]

Etapa 5

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 2g (1,31 g, 2,84 mmoles) se disolvió en 15 mL de piridina, seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (70 mg, 0,57 mmoles) y trimetil-cloro-silano (514 mg, 3,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 150 mL de acetato de etilo y se lavó con piridina (50 mLx2), agua (30 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) por turnos. El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol 2h (1,63 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 100%.

Etapa 6

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]trimetilsilano

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol 2h (1,63 g, 2,84 mmoles) se disolvió en 30 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (570 mg, 14,2 mmoles). Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. A partir de ahí, se añadió bromuro de bencilo (1,7 mL, 14,2 mmoles) antes de que la mezcla de reacción se agitara en reacción toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 5 mL de metanol. Después se añadieron 150 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua en el residuo, el residuo resultante se repartió y el extracto orgánico se lavó con agua (50 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]trimetil-silano 2i (2,4 g, grasa amarilla), con rendimiento: 100%.

Etapa 7

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]trimetilsilano 2i (2,4 g, 2,84 mmoles) se disolvió en 20 mL de metanol y se agitó durante 1 hora después de la adición de cloruro de acetilo (30 µL, 0,43 mmoles). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto

del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il]metanol 2j (1,25 g, sólido amarillo), con rendimiento: 60,4%.

Etapa 8

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo en 5 mL de cloruro de metileno y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de 3 ml de disolución de dimetilsulfóxido (0,26 mL, 3,59 mmoles) en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, antes de que se añadieran en gotas 5 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 2j (1,25 g, 1,71 mmoles) en cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 40 minutos. La trietilamina (1,19 mL, 8,55 mmoles) se añadió en gotas, antes de que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se lavó con 5 mL de ácido clorhídrico 1 M y el extracto orgánico se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 2k (1,24 g, sólido amarillo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 9

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 2k (1,24 g, 1,71 mmoles) se disolvió en 15 mL de 1,4-dioxano, seguido por disolución acuosa al 37%-40% de formaldehido (2,8 mL, 34,2 mmoles) y 1,5 mL de disolución de hidróxido sódico (205 mg, 5,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 30 mL de acetato de etilo y 15 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 2m (1,29 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 10

[3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 2m (1,29 g, 1,71 mmoles) en 15 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:2), seguido por adición de borohidruro sódico (129 mg, 3,42 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 30 mL de acetato de etilo y 15 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 2n (520 mg, sólido blanco), con rendimiento: 40%.

Etapa 11

[(1R,2R,3S,4S,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 2n (500 mg, 0,66 mmoles) en 10 mL de diclorometano, seguido por adición en gotas de ácido trifluoroacético (0,2 mL, 2,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se lavó con 10 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(1R,2R,3S,4S,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octan-2-il]metanol 2p (360 mg, sólido blanco), con rendimiento: 75,3%.

MS m/z (ESI): 746,2 [M+18]

Etapa 12

(1R,2R,3S,4S,5S)-5-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

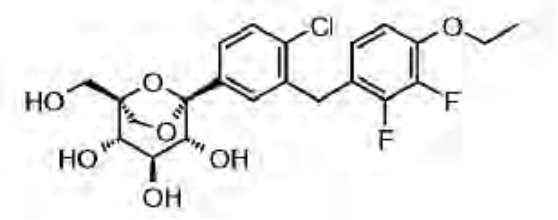
[(1R,2R,3S,4S,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 2p (350 mg, 0,48 mmoles) se disolvió en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (0,55 mL, 4,8 mmoles) y paladio/carbono (300 mg, 10%) por turnos. La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas, se filtró con gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (1R,2R,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 2 (210 mg, sólido blanco), rendimiento: 95,5%.

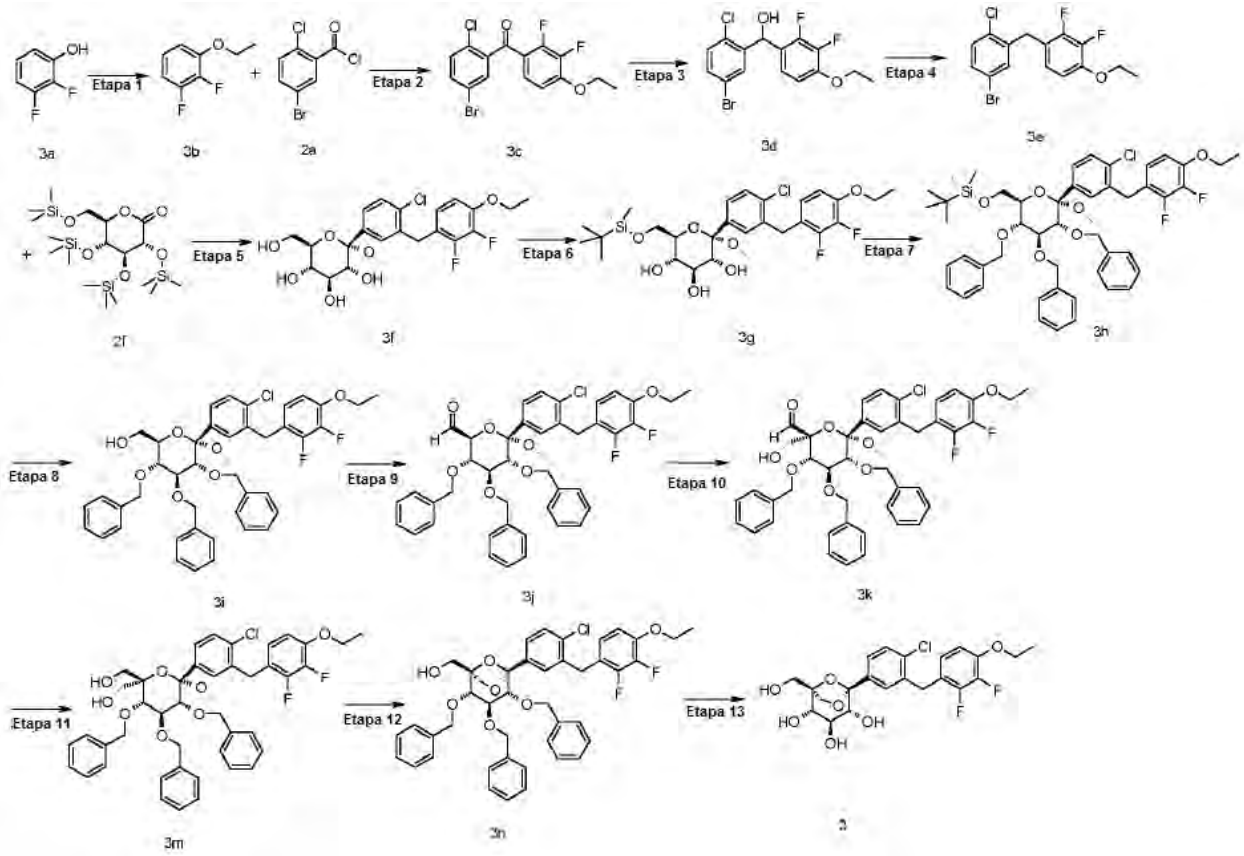
MS m/z (ESI): 459,1 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,42 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,61 (m, 1H).

Ejemplo 3

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

1-Etoxi-2,3-difluoro-benceno

Se disolvió 2,3-difluorofenol 3a (4 g, 30,7 mmoles) en 60 mL de acetona, seguido por adición de carbonato de potasio (6,36 g, 46,1 mmoles) y yoduro de etilo (3,19 mL, 39,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 100 mL de acetato de etilo, y se lavó con agua (100 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-etoxi-2,3-difluoro-benceno 3b (4,82 g, grasa amarilla), rendimiento: 99,4%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,95-6,89 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 1,45 (t, 3H)

Etapa 2

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-4-(etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanona

Se disolvió cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 2a (7,74 g, 30,5 mmoles) en 200 mL de diclorometano, seguido por adición de 1-etoxi-2,3-difluoro-benceno 3b (4,82 g, 30,5 mmoles) y tricloruro de aluminio (4,07 g, 30,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla se repartió después de que se añadieran 100 mL de ácido clorhídrico 2 M. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanona 3c (8,0 g, grasa amarilla), rendimiento: 70,2%.

MS m/z (ESI): 376,9 [M+1]

Etapa 3

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanona 3c (8,0 g, 21,3 mmoles) en 240 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1),seguido por adición de borohidruro de potasio (1,73 g, 32,0 mmoles) en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, se añadieron 50 mL de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con diclorometano (100 mLx2). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanol 3d (8,0 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4

1-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-etoxi-2,3-difluoro-benceno

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanol 3d (8,0 g, 21,2 mmoles) en 150 mL de disolución mezclada (acetonitrilo y diclorometano, v:v=2:1), seguido por adición de trietilsilano (10,1 mL, 63,6 mmoles) y eterato de trifluoruro de boro (5,3 mL, 42,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, antes de que se añadieran 100 mL de hidróxido de potasio 2 M. El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-etoxi-2,3-difluoro-benceno 3e (5,5 g, sólido blanco), rendimiento: 72,4%.

MS m/z (ESI): 360,5 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,27 (m, 3H), 6,81-6,76 (dd, 1H), 6,72-6,68 (dd, 1H), 4,17-4,13 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 1-50-1,47 (t, 3H)

Etapa 5

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-etoxi-2,3-difluoro-benceno 3e (5,5 g, 15,3 mmoles) en 20 mL de THF y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de n-BuLi en n-hexano (7,3 mL, 18,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78ºC. Se añadieron 30 mL de disolución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (7,5 g, 16,1 mmoles) en THF a -78ºC antes de que se agitara la mezcla de reacción durante 2 horas a -78ºC. Una disolución (51 mL) de ácido metanosulfónico 0,6 M en metanol se añadió antes de que se calentara la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mLx4). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-

2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 3f (3,05 g, sólido blanco), rendimiento: 45,5%.

Etapa 6

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 3f (3,0 g, 6,8 mmoles) se disolvió en 30 mL de piridina, seguido por la adición de 4-dimetilaminopiridina (166 mg, 1,36 mmoles) y TBSCl (1,23 g, 8,2 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida antes de que se añadieran 150 mL de acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de sulfato de cobre (100 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (100 mL) por turnos. El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 3g (3,75 g, sólido blanco), rendimiento: 99,7%.

Etapa 7

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]terc-butil-dimetil-metoxi]silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 3g (3,75 g, 6,8 mmoles) en 30 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (1,36 g, 34 mmoles). La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera yoduro de tetrabutilamonio (125 mg, 0,34 mmoles) y bromuro de bencilo (4,01 mL, 34 mmoles) por turnos. Después de agitarse durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 10 mL de metanol. El residuo resultante se disolvió en 100 mL de acetato de etilo y se repartió. El extracto orgánico se lavó con agua (50 mLx2) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]terc-butil-dimetil-metoxi]silano 3h (4,2 g, grasa incolora), rendimiento: 75,0%.

Etapa 8

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-terc-butil-dimetil-metoxi]silano 3h (4,7 g, 5,46 mmoles) se disolvió en 50 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (80 mg, 0,82 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 3i (2,5 g, grasa amarilla), rendimiento: 61,4%.

Etapa 9

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,37 mL, 4,37 mmoles) en 20 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución (10 mL) de dimetilsulfóxido (0,5 mL, 7,05 mmoles) en diclorometano y una disolución (20 mL) de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 3i (2,5 g, 3,36 mmoles) en diclorometano por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78ºC. Se añadió trietilamina (2,33 mL, 16,8 mmoles) antes de que la mezcla de reacción se calentara y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 15 mL de ácido clorhídrico 1 M. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (20 mLx2) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 3j (2,4 g, grasa amarilla), rendimiento: 96,0%.

Etapa 10

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-carbaldehído 3j (2,4 g, 3,23 mmoles) en 20 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 5 mL de disolución de formaldehído al 37% y 13 mL de hidróxido sódico 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3) después de que se añadieran 20 mL de disolución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 3k (1,6 g, grasa amarilla), rendimiento: 64,0%.

Etapa 11

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 3k (1,6 g, 2,1 mmoles) en 35 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=2:5), seguido por adición de borohidruro sódico (78 mg, 4,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 3m (1,0 g, grasa amarilla), rendimiento: 62,5%.

Etapa 12

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)-metil]fenil]-6,8-dioxobiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 3m (1,0 g, 1,29 mmoles) en 10 mL de diclorometano, seguido de adición de ácido trifluoroacético (0,19 mL, 2,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 3n (500 mg, grasa amarilla), rendimiento: 52,1%.

MS m/z (ESI): 760,3 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,37-7,30 (m, 13H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,93-4,90 (m, 2H), 4,79-4,56 (m, 4H), 4,30-4,28 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 4H), 3,83-3,49 (m, 5H), 1,33 (t, 3H)

Etapa 13

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

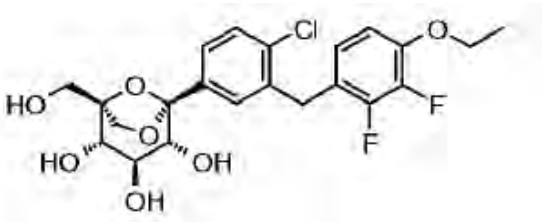
[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 3n (550 mg, 0,74 mmoles) se disolvió en 20 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (0,84 mL, 7,4 mmoles) en paladio/carbono (300 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró después de que se añadiera una pequeña cantidad de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 3 (160 mg, sólido blanco), rendimiento: 45,7%.

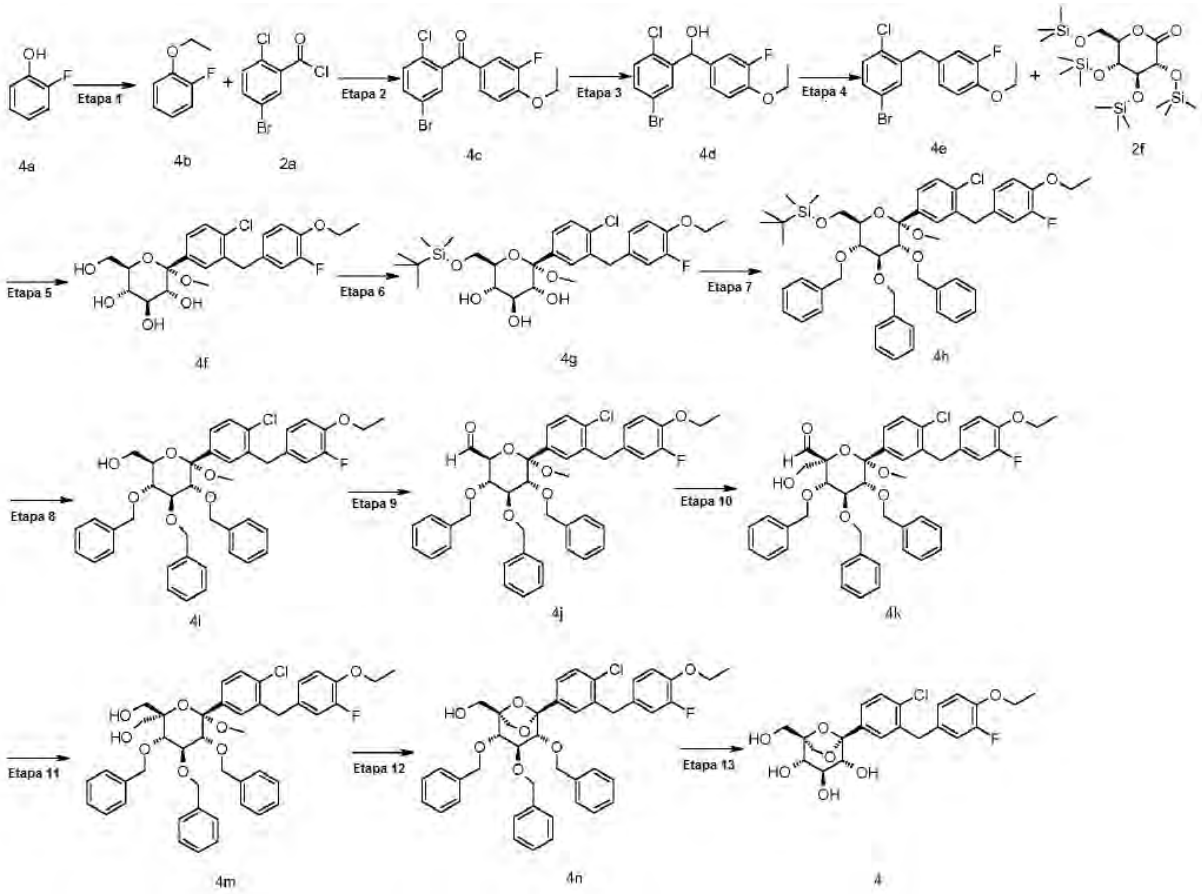
MS m/z (ESI): 472,2 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43-7,37 (m, 3H), 6,80-6,76 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 5H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,70-3,51 (m, 4H), 1,34 (t, 3H)

Ejemplo 4

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

1-Etoxi-2-fluoro-benceno

Se disolvió 2-fluorofenol 4a (6,7 g, 60 mmoles) en 66 mL de acetona, seguido por adición de yoduro de etilo (6,3 mL, 78 mmoles) y carbonato de potasio (12,4 g, 90 mmoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo en un baño de aceite durante 5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieron 100 mL de acetato de etilo y 60 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-etoxi-2-fluoro-benceno 4b (6,9 g, grasa roja), rendimiento: 82,1%.

MS m/z (ESI): 280,2 [2M+1]

Etapa 2

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanona

Se disolvieron cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 2a (12,4 g, 48,8 mmoles) y 1-etoxi-2-fluoro-benceno 4b (6,84 g, 48,8 mmoles) en 100 mL de diclorometano y se enfriaron a 0ºC, seguido por adición de tricloruro de aluminio (5,86 g, 44 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadiera en gotas 20 mL de ácido clorhídrico 2 M en baño de hielo. La fase acuosa se extrajo con 30 mL de diclorometano y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,

se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanona 4c (12,7 g, sólido amarillo), rendimiento: 72,6%.

MS m/z (ESI): 358,9 [M+1]

Etapa 3

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanona 4c (12,7 g, 35,5 mmoles) en 100 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de borohidruro sódico (2,68 g, 70 mmoles) en una carga con baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieron 15 mL de acetona. El residuo se disolvió en 150 mL de acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (50 mLx2). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bomo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanol 4d (12,7 g, grasa naranja), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4

4-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanol 4d (12,7 g, 35,3 mmoles) en 100 mL de diclorometano, seguido por adición de trietilsilicano (16,9 mL, 106 mmoles) y adición en gotas de eterato de trifluoruro de boro (8,95 mL, 70,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieron 50 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno 4e (10 g, grasa amarilla clara), rendimiento: 82,4%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,27 (m, 3H), 6,95-6,90 (m, 3H), 4,14 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,49 (t, 3H).

Etapa 5

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno 4e (7,36 g, 21,4 mmoles) en 30 mL de THF y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi en n-hexano (10,27 mL, 25,7 mmoles). Después de agitar durante 1 hora a -78ºC, se añadió una disolución (20 mL) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (11 g, 23,6 mmoles) en THF antes de que se agitara la mezcla de reacción durante 2 horas a -78ºC. Después la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente después de que se añadieran 2,8 mL de ácido metilsulfónico y 71 mL de metanol. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 100 mL de disolución saturada de carbonato sódico. El residuo se disolvió en 50 mL de cloruro sódico saturado, se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 4f (5,7 g, sólido blanco), rendimiento: 58,3%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,56 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,95-6,87 (m, 3H), 4,08-4,07 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

Etapa 6

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 4f (5,7 g, 12,5 mmoles) en 50 mL de piridina, seguido por adición de TBSCl (2,26 g, 15 mmoles) y 4-dimetil-aminopiridina (305 mg, 2,5 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 200 mL de acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de sulfato de cobre (50 mLx3). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 4g (7,14 g, grasa incolora), que se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 7

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetilsilano

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 4g (7,14 g, 12,5 mmoles) se disolvió en 100 mL de N,N-dimetilformamida, seguido por la adición de NaH al 60% (2,5 g, 62,5 mmoles) en baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas después de que se añadiera bromuro de bencilo (7,5 mL, 62,5 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 20 mL de metanol. El residuo se disolvió en 200 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua y se repartió. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 mL), después cloruro sódico saturado (50 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 4h (10,5 g, grasa amarilla), rendimiento: 99,8%.

Etapa 8

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano 4h (10,52 g, 12,5 mmoles) se disolvió en 50 mL de metanol, seguido por adición en gotas de cloruro de acetilo (0,13 mL, 1,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 4i (7,6 g, grasa amarilla), rendimiento: 83,6%.

Etapa 9

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (1,17 mL, 13,6 mmoles) en 20 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución (20 mL) de dimetilsulfóxido (1,56 mL, 21,9 mmoles) en diclorometano y una disolución (50 mL) de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 4i (7,6 g, 10,45 mmoles) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78ºC. Se añadió trietilamina (7,25 mL, 52,3 mmoles) antes de que se calentara la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 50 mL de ácido clorhídrico 1 M. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (50 mLx2). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtro. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 4j (7,58 g, grasa incolora), que se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 10

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 4j (7,6 g, 10,45 mmoles) en 80 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 15,8 mL de disolución de formaldehído al 37% e hidróxido sódico (31,35 mL, 31,35 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mLx4) después de que se añadieran 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (50 mL) y disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 4k (7,9 g, grasa incolora), que se usó directamente sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 11

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 4k (7,9 g, 10,45 mmoles) en 50 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=2:3), seguido por adición de borohidruro sódico (794 mg, 20,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante

30 minutos. A partir de ahí, la mezcla de la reacción se concentró a presión reducida después de que se añadiera una pequeña cantidad de acetona y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 4m (1,11 g, grasa incolora), rendimiento: 14,1%.

Etapa 12

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 4m (1,11 g, 1,46 mmoles) en 20 mL de diclorometano y se enfrió a -10ºC, seguido por adición de ácido trifluoroacético (0,23 mL, 3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 2 horas y se repartió después de que se añadieran 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mLx2). El extracto orgánico se combinó, se secó sobres sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 4n (830 mg, grasa incolora), rendimiento: 78,3%.

MS m/z (ESI): 742,3 [M+18]

Etapa 13

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol

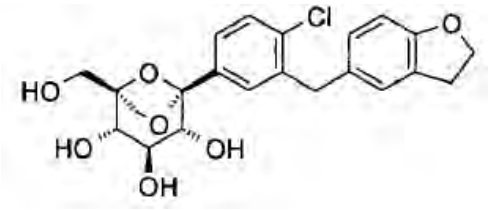
[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]-metanol 4n (830 mg, 1,14 mmoles) se disolvió en 20 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (1,3 mL, 11,4 mmoles) y paladio/carbono (500 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas y se filtró. A partir de ahí, la mezcla de reacción se eluyó con una pequeña cantidad de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 4 (420 mg, sólido blanco), rendimiento: 81,0%.

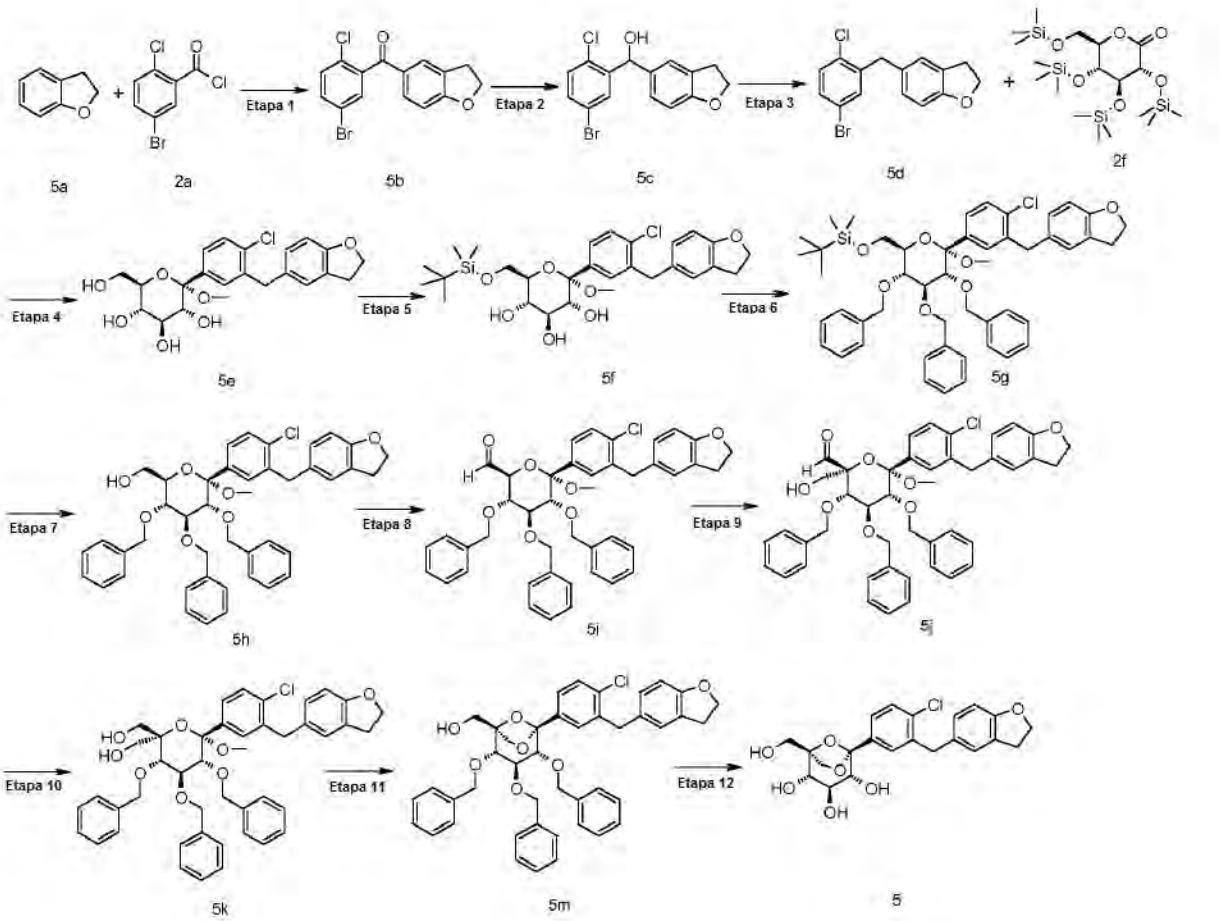
MS m/z (ESI): 472,2 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,47 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 3H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 4H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 4H), 1,37 (t, 3H)

Ejemplo 5

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanona

Se disolvió cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 2a (10,8 g, 42,5 mmoles) en 100 mL de diclorometano, seguido por adición de 2,3-dihidrobenzofurano 5a (5,11 g, 42,5 mmoles) y adición de tricloruro de aluminio (6,8 g, 51,0 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanona 5b (10,47 g, sólido blanco), rendimiento 72,9%

MS m/z (ESI): 339,0 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,68 (t, 2H), 3,26 (t, 2H)

Etapa 2

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanona 5b (10,47 g, 31,0 mmoles) en 100 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1) y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de borohidruro sódico (2,35 g, 62,0 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 20 mL de acetona. El residuo resultante se disolvió en 250 mL de acetato de etilo y se repartió. El extracto orgánico se lavó con agua (100 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol 5c (10,5 g, grasa amarilla clara), rendimiento: 99,7%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,27 (s, 1H).

Etapa 3

5-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-dihidrobenzofurano

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol 5c (10,5 g, 30,9 mmoles) en 100 mL de diclorometano, seguido por adición de trietilsilano (14,8 mL, 92,7 mmoles) y la adición en gotas de eterato de trifluoruro de boro (7,8 mL, 61,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título 5-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-dihidrobenzofurano 5d (10,0 g, grasa amarilla clara), rendimiento: 100%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29-7,21 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,18 (t, 2H)

Etapa 4

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 5-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-dihidrobenzofurano 5d (10,0 g, 30,9 mmoles) en 90 mL de disolución mezclada (THF y tolueno, v:v=1:2) y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi en n-hexano (14,83 mL, 37,1 mmoles). Después se agitó durante 1 hora a -78ºC, una disolución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (15,87 g, 33,9 mmoles) en tolueno (90 mL) se añadió en gotas antes de que la mezcla de reacción se agitara durante 3 horas a -78ºC. Una disolución de ácido metanosulfónico 0,6M en metanol (103 mL) se añadió antes de que la mezcla de reacción se agitara durante 16 horas. A partir de ahí, la reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 100 mL de disolución saturada de carbonato sódico. El residuo se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3) después de que se añadieran 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución E para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 5e (6,3 g, sólido blanco), rendimiento: 46,7%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,53 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,13-3,91 (m, 3H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,11 (dd, 3H), 3,07 (s, 3H).

Etapa 5

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 5e (6,3 g, 14,44 mmoles) en 60 mL de piridina, seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (353 mg, 2,89 mmoles) y terc-butil-dimetil-cloro-silano (2,61 g, 17,32 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 200 mL de acetato de etilo y se repartió. El extracto orgánico se lavó con agua (50 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (50 mL), se combinó, se secó sobres sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 5f (7,96 g, sólido amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-terc-butil-dimetil-metoxi]silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 5f (7,96 g, 14,4 mmoles) en 80 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (2,89 g, 72,21 mmoles). Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. A partir de ahí, se añadió bromuro de bencilo (8,58 mL, 72,21 mmoles) antes de que la mezcla se agitara durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 10 mL de metanol. Seguido por adición de 200 mL de acetato de etilo, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]terc-butil-dimetil-metoxi]silano 5g (11,86 g, grasa negra), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 7

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-terc-butil-dimetil-metoxi]silano 5g (11,86 g, 14,4 mmoles) se disolvió en 100 mL de metanol, seguido por la adición de cloruro de acetilo (152 µL, 2,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 5h (9,0 g, líquido amarillo), rendimiento: 88,1%.

Etapa 8

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,78 mL, 8,91 mmoles) en 10 mL de cloruro de metileno y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de 10 mL de disolución mezclada (cloruro de metileno y dimetilsulfóxido, v:v=10:0,85). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadieron en gotas 25 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 5h (4,2 g, 5,94 mmoles) en cloruro de metileno antes de que la mezcla se agitara durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas después de que se añadiera en gotas trietilamina (4,29 mL, 29,69 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 35 mL de ácido clorhídrico 1 M, el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (35 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 5i (4,19 g, grasa amarilla clara), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 9

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-carbaldehído 5i (4,19 g, 5,9 mmoles) en 45 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 9,6 mL de disolución de formaldehido al 37% y adición en gotas de 17,82 mL de disolución de hidróxido sódico 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 100 mL de acetato de etilo y 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-carbaldehído 5j (4,36 g, grasa amarilla clara), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 10

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetli)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 5j (4,36 g, 5,93 mmoles) en 50 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de borohidruro sódico (0,45 g, 11,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metanol 5k (1,26 g, sólido blanco), rendimiento: 28,8%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,53 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 5H), 7,25-7,18 (m, 8H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,90-4,79 (m, 4H), 4,73 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 4,10-4,00 (m, 5H), 3,88 (dd, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H)

Etapa 11

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 5k (1,2 g, 1,63 mmoles) en 25 mL de diclorometano, seguido por adición en gotas

de ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,52 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 5m (580 mg, sólido blanco), rendimiento: 50,4%.

MS m/z (ESI): 722,3 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,48-7,39 (m, 3H), 7,35-7,23 (m, 10H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,83 (d, 4H), 4,44 (t, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,01 (t, 2H)

Etapa 12

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

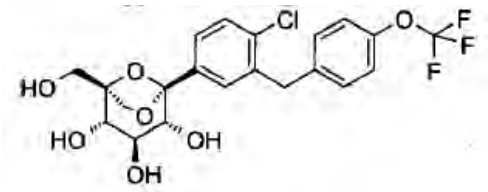
[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 5m (100 mg, 0,14 mmoles) se disolvió en 5 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (208 mg, 1,42 mmoles) y paladio/carbono (10 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 1,5 horas, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con sistema disolvente de desarrollo A para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 5 (58 mg, sólido blanco), rendimiento: 93,5%.

MS m/z (ESI): 435,1 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,47 (d, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,17 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,15 (t, 2H)

Ejemplo 6

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



Etapa 1

5-Bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida

Se disolvió hidrocloruro de N-metil-N-metoxilamina (3,41 g, 35 mmoles) en 140 mL de cloruro de metileno. Se añadió trietilamina (14,6 mL, 105 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas después de que se añadieran ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico 6a (8,24 g, 35 mmoles) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (10,69 g, 42 mmoles) por turnos. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (80 mLx3) después de que se añadieran 120 mL de agua. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (60 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida 6b (7,50 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 76,9%.

MS m/z (ESI): 280,0 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (s, 3H)

Etapa 2

1-Bromo-4-(trifluorometoxi)benceno

Se disolvió trifluorometoxibenceno 6c (11,35 g, 70 mmoles) en 3,57 mL de bromo líquido, seguido por adición de hierro (0,24 g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 100ºC. Se añadieron 450 mL de diclorometano y el extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico 6 M (140 mL), disolución de sulfito de hidrógeno y sodio al 10% (140 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (140 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,

se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno 6d (14,1 g, sólido amarillo), rendimiento: 83,8%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54-7,50 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H)

Etapa 3

1-Bromo-magnesio-4-(trifluorometoxi)benceno

Se añadieron magnesio (0,12 g, 5 mmoles) y yodo (I_2, catalítico) en el matraz reactor, seguido por adición en gotas de una disolución (5 mL) de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno 6d (1,2 g, 5 mmoles) en THF. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora para obtener el compuesto del título 1-bromo-magnesio-4-(trifluorometoxi)benceno 6e (1,32 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanona

Se disolvió 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida 6b (5,16 g, 18,5 mmoles) en 50 mL de THF, seguido por adición en gotas de 1-bromo-magnesio-4-(trifluorometoxi)benceno 6e (13,21 g, 49,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 200 mL de disolución saturada de cloruro sódico, 200 mL de agua y 150 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (200 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]metanona 6f (4,08 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 58,1%.

MS m/z (ESI): 380,9 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H)

Etapa 5

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanona 6f (4,35 g, 11,5 mmoles) en 40 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1) y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de borohidruro sódico (0,87 g, 23,0 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 10 mL de acetona. La mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 100 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (50 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanol 6g (4,4 g, grasa amarilla clara), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 (t, 3H), 6,16 (s, 1H)

Etapa 6

4-Bromo-1-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]benceno

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanol 6g (4,37 g, 11,5 mmoles) en 35 mL de diclorometano, seguido por adición de trietilsilano (5,49 mL, 34,4 mmoles) y la adición en gotas de eterato de trifluoruro de boro (2,9 mL, 22,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(trifluoro-metoxi)fenil]metil]benceno 6h (3,0 g, grasa incolora), rendimiento: 71,6%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,06 (s, 2H)

Etapa 7

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]benceno 6h (2,33 g, 6,38 mmoles) en 40 mL de disolución mezclada (THF y n-hexano, v:v=1:3) y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi en n-hexano (3,83 mL, 9,57 mmoles). Después de agitar durante 1,5 horas a -78ºC, una disolución (30 mL)

de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (4,47 g, 9,57 mmoles) en disolución mezclada (THF y n-hexano, v:v=1:3) se añadió en gotas antes de que la mezcla de reacción se agitara durante 2 horas a -78ºC. Una disolución (32 mL) de ácido metanosulfónico 0,6 M en metanol se añadió antes de que la mezcla de reacción se calentara y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 150 mL de disolución saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 6i (1,38 g, sólido blanco), rendimiento: 45,2%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,61 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,95-3,59 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,10 (s, 3H)

Etapa 8

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 6i (1,33 g, 2,78 mmoles) se disolvió en 12 mL de piridina, seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (67,93 mg, 0,55 mmoles) y TBSCl (0,50 g, 3,34 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 75 mL de acetato de etilo y 75 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx2) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 6j (1,60 g, sólido blanco), rendimiento: 97,6%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,55 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,09 (s, 3H)

Etapa 9

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 6j (1,60 g, 2,69 mmoles) en 15 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (0,54 g, 13,5 mmoles). Después la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera bromuro de bencilo (1,6 mL, 13,5 mmoles). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadiera 5 mL de metanol. Después el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mLx2). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)-fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 6k (2,32 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 10

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 6k (2,32 g, 2,69 mmoles) en 12 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (16 µL, 0,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 6m (1,22 g, grasa amarilla clara), rendimiento: 60,7%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,54-7,52 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,22 (m,13H), 7,18 (d, 2H), 7,08-7,04 (m, 4H), 4,91-4,85 (m, 3H), 4,75 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,17-4,09 (m, 3H), 4,00 (d, 1H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,09 (s, 3H)

Etapa 11

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,21 mL, 2,45 mmoles) en 5 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos después de que se añadieran 5 mL de disolución de dimetilsulfóxido (0,24 mL, 3,26 mmoles) en diclorometano. Después se añadieron 10 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 6m (1,22 g, 1,63 mmoles) en diclorometano antes de que la mezcla se agitara durante 40 minutos. Después la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente después de que se añadiera trietilamina (1,18 mL, 8,15 mmoles) y se repartió después de que se añadieran 10 mL de ácido clorhídrico 1 M. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (10 mLx2) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 6n (1,21 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 12

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 6n (1,21 g, 1,63 mmoles) en 12 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 2,65 mL de disolución de formaldehido al 37% y la adición en gotas de 4,89 mL de hidróxido sódico 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 30 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 6p (1,27 g, grasa amarilla clara), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 13

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 6p (1,27 g, 1,63 mmoles) en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1) y seguido por adición de borohidruro sódico (0,12 g, 3,26 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 30 mL de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (15 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución E para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 6q (400 mg, sólido blanco), rendimiento: 31,5%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,58 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,24 (m, 13H), 7,16 (d, 2H), 7,11-7,06 (m, 4H), 4,92 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 3H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,18 (s, 3H).

Etapa 14

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]-metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 6q (400 mg, 0,51 mmoles) en 10 mL de diclorometano, seguido por adición de ácido trifluoroacético (0,15 mL, 2,05 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 6r (290 mg, sólido blanco), rendimiento: 76,1%.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,59 (dd, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,34-7,15 (m, 17H), 6,83 (d, 2H), 5,22 (t, 1H), 4,81-4,74 (m, 4H), 4,32 (d, 1H), 4,11-4,08 (m, 3H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,59 (dd, 1H), 3,52 (d, 1H)

Etapa 15

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

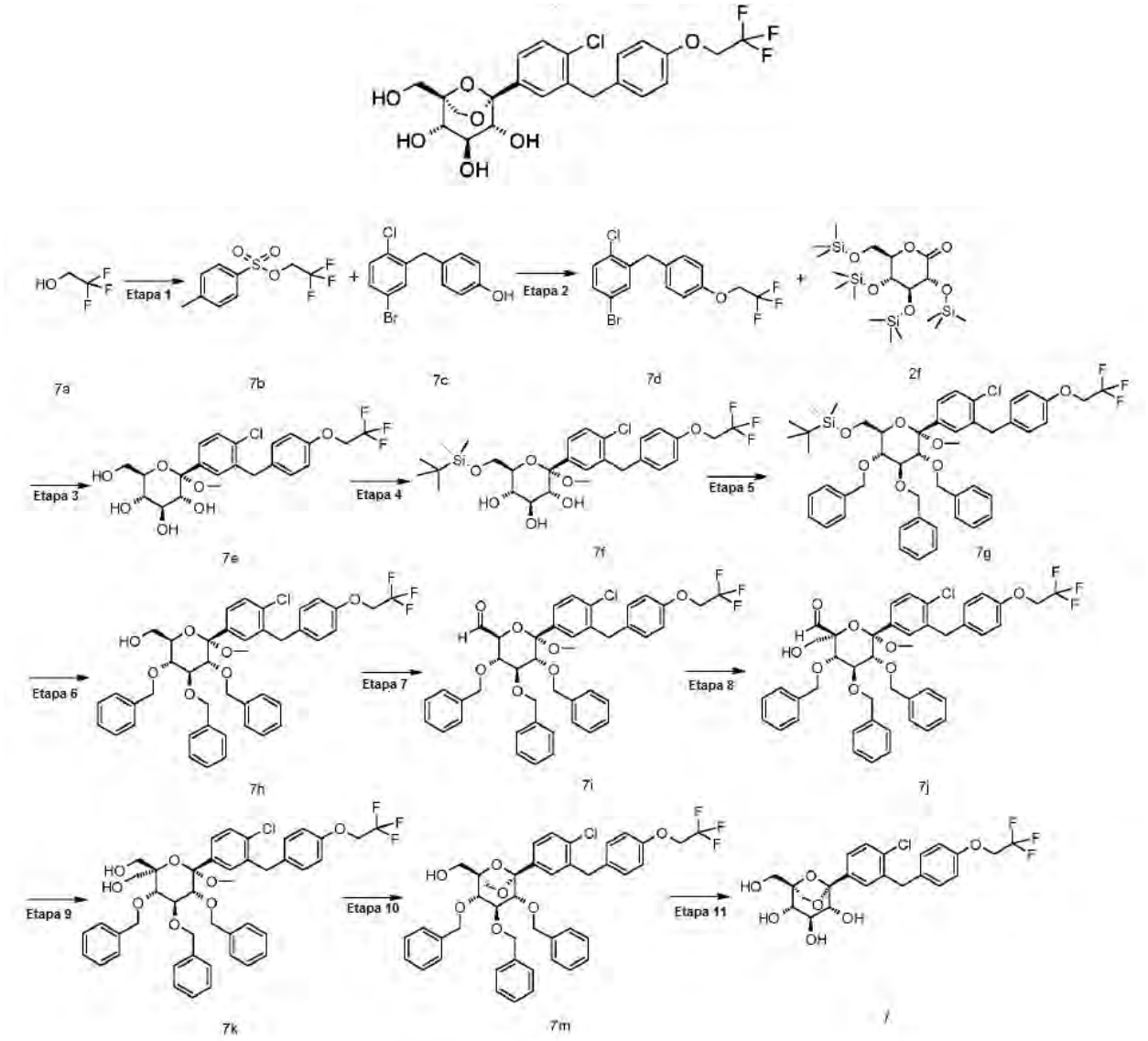
[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]-metanol 6r (150 mg, 0,20 mmoles) se disolvió en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (0,23 mL, 2 mmoles) y paladio/carbono (60 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución E para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo-[3.2.1]octano-2,3,4-triol 6 (82 mg, sólido blanco), rendimiento: 86,0%.

MS m/z (ESI): 477,1 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,54 (d, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,17 (d, 3H), 3,86 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H), 3,58 (d, 1H)

Ejemplo 7

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



Etapa 1

4-Metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo

Se disolvió 2,2,2-trifluoroetanol 7a (7,2 mL, 100 mmoles) en 300 mL de diclorometano, seguido por adición de trietilamina (28 mL, 200 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó y se agitó

durante 16 horas a temperatura ambiente después de que se añadiera en gotas una disolución (100 mL) de cloruro de p-toluensulfonilo (TsCl) (30 g, 150 mmoles) en diclorometano. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 mLx3) después de que se añadieron 100 mL de agua. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (50 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo 7b (25 g, líquido incoloro), rendimiento: 98,4%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88-7,76 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,47 (s, 3H)

Etapa 2

4-Bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]benceno

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]fenol 7c (14,5 g, 48,7 mmoles, preparado según el método en el documento WO2009026537) en 300 mL de DMF, seguido por adición de carbonato de cesio (31,7 g, 97,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a 80ºC después de que se añadiera 2,2,2-trifluoroetil-4-metilbencenosulfonato 7b (12,4 g, 48,7 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo antes de que el filtrado se concentrara a presión reducida. El residuo resultante se repartió después de que se añadieran 100 mL de agua y 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se combinó y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]benceno 7d (7,26 g, sólido blanco), rendimiento: 39,2%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,98-6,87 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,06 (s, 2H)

Etapa 3

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]benceno 7d (6,15 g, 16,2 mmoles) en 150 mL de disolución mezclada (THF y n-hexano, v:v=2:3) y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi en n-hexano (10 mL, 24,3 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora a -78ºC antes de que se añadiera en gotas una disolución (35 mL) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsilil-oximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (8,32 g, 17,8 mmoles) en n-hexano. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78ºC antes de que se añadieran 50 mL de metanol y 3,2 mL de ácido metilsulfónico. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 30 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico y 10 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (20 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 7e (3,93 g, sólido blanco), rendimiento: 49,2%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,57 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,99-6,88 (m, 2H), 4,49 (q, 2H), 4,19-4,01 (m, 3H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,89-3,71 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,14-3,04 (s, 3H).

Etapa 4

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 7e (3,8 g, 7,71 mmoles) se disolvió en 100 mL de DMF, seguido por adición de DMAP (188 mg, 1,54 mmoles), TBSCl (1,39 g, 9,25 mmoles) y piridina (50 mL) por turnos, la mezcla de reacción se agitó durante 36 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 150 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 7f (2,94 g, grasa amarilla), rendimiento: 62,8%.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,94 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 7,01-6,90 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 4,68 (q, 2H), 4,11-3,87 (m, 3H), 3,73 (dd, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,42 (ddd, 1H), 3,14 (td, 1H), 2,92 (s, 3H), 0,05-0,02 (m, 3H)

Etapa 5

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 7f (2,90 g, 4,78 mmoles) en 70 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (955 mg, 23,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se añadiera bromuro de bencilo (3,0 mL, 23,9 mmoles). Después de agitar durante 3 horas, se añadieron 5 mL de metanol y 10 mL de agua. La mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 100 mL de agua y 30 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 7g (4,60 g, líquido amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 7g (4,19 g, 4,78 mmoles) se disolvió en 30 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (51 µL, 0,72 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 7h (1,1, g, grasa blanca), rendimiento: 30,1%.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,55-7,43 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 6H), 7,28-7,16 (m, 9H), 7,11-7,03 (m, 1H), 7,01 (dd, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,91-4,73 (m, 4H), 4,73-4,58 (m, 3H), 4,42 (d, 1H), 4,17-3,87 (m, 4H), 3,83-3,62 (m, 4H), 3,53 (dd, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,08-2,86 (m, 3H)

Etapa 7

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,16 mL, 1,87 mmoles) en 5 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de dimetilsulfóxido (0,2 mL, 2,88 mmoles) en diclorometano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, antes de que se añadieran 10 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 7h (1,10 g, 1,44 mmoles) en diclorometano y se agitó durante 40 minutos. Después la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente después de que se añadiera en gotas trietilamina (1,0 mL, 7,21 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 5 mL de ácido clorhídrico 1 M, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mLx2) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 7i (1,06 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 7i (1,06 g, 1,39 mmoles) se disolvió en 20 mL de 1,4-dioxano, seguido de adición de 2,3 mL de disolución de formaldehido al 37% y 4 mL de hidróxido sódico 2,9 M. La mezcla de reacción se agitó durante 25 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida antes de que se añadieran 20 mL de agua y 10 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3). El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 7j (1,1 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 9

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 7j (1,1 g, 1,39 mmoles) en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:2), seguido por adición de borohidruro sódico (106 mg, 2,78 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de que se añadieran 20 mL de agua, después 30 mL de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 7k (100 mg, grasa amarilla), rendimiento: 9,1%.

Etapa 10

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 7k (100 mg, 0,13 mmoles) en 10 mL de diclorometano, seguido por adición de 0,1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 7m (22 mg, sólido blanco), rendimiento: 22,9%.

MS m/z (ESI): 778,3 [M+18]

Etapa 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

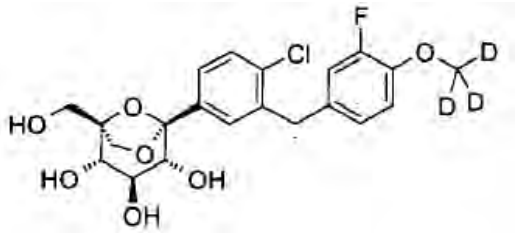
Se disolvió [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo-[3.2.1]octano-1-il]metanol 7m (20 mg, 0,03 mmoles) en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (31 µL, 0,27 mmoles) y paladio/carbono (20 mg, 10%) por turnos. La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con sistema disolvente de desarrollo A para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifloroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 7 (9 mg, sólido blanco), rendimiento: 69,2%.

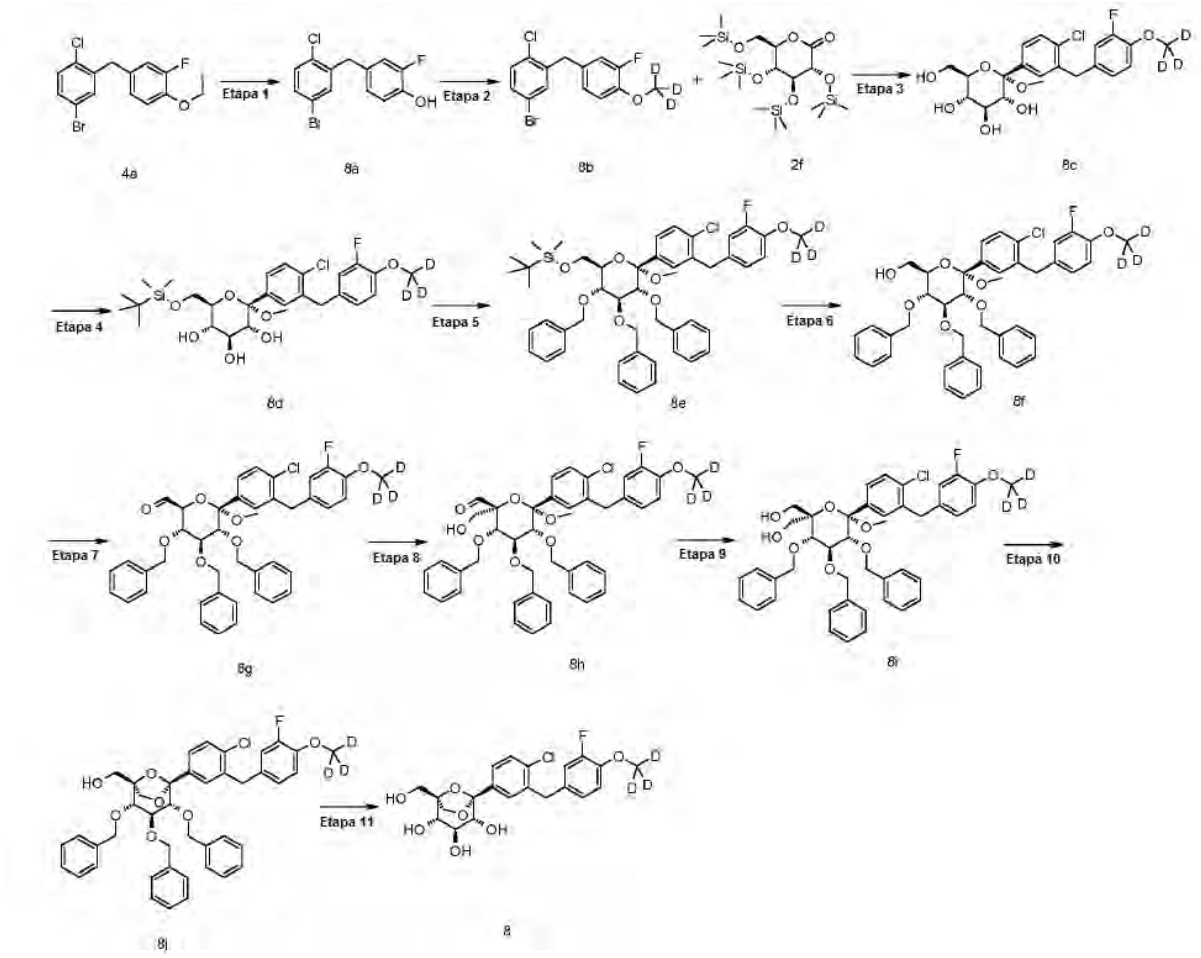
MS m/z (ESI): 491,1 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,48 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,18-7,16 (d, 2H), 6,93-6,91 (d, 2H), 4,51-4,45 (q, 2H), 4,17-4,15 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,81-3,78 (d, 1H), 3,78-3,71 (d, 1H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H)

Ejemplo 8

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octano-2,3,4-triol





Etapa 1

4-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-fenol

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno 4e (31,7 g, 92,3 mmoles) en 300 mL de diclorometano, seguido por adición de tribromuro de boro (11,4 mL, 120 mmoles) en baño de hielo, entonces la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 4 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mLx4) después de que se añadieron lentamente en gotas 300 mL de disolución saturada de carbonato sódico. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-fenol 8a (28,1 g, sólido blanco), rendimiento: 96,7%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,18 (m, 3H), 7,01-6,80 (m, 3H), 5,08 (br, 1H), 3,99 (s, 2H).

Etapa 2

4-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-1-(trideuteriometoxi)benceno

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-fenol 8a (10,0 g, 31,75 mmoles) en 150 mL de THF, seguido por adición de trifenilfosfina (16,6 g, 63,5 mmoles) y diisopropiléster de ácido azodicarboxílico (12,6 mL, 63,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas después de que se añadieron 3 mL de CD_3OD. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó con éter de petróleo, se filtró, se recogió como un producto. El producto se disolvió de nuevo en 50 mL de metanol antes de que se añadieran 2 mL de peróxido de hidrógeno. Y después de la agitación de 1 minuto, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieron 5 g de tiosulfato sódico, 40 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice

con sistema de elución D para obtener el compuesto del título 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-1-(trideuteriometoxi)benceno 8b (8,2 g, sólido blanco), rendimiento: 77,4%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37-7,32 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 3H), 4,02 (s, 2H)

Etapa 3

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-1-(trideuteriometoxi)benceno 8b (8,2 g, 24,6 mmoles) en 150 mL de disolución mezclada (THF y n-hexano, v:v=2:3) y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi (14,8 mL, 36,9 mmoles) en n-hexano. Después de agitar durante 2 horas a -78ºC, se añadió en gotas una disolución (40 mL) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (12,6 g, 27,1 mmoles) en n-hexano. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -78ºC. Se añadieron 40 mL de metanol y 4,79 mL de ácido metanosulfónico antes de que la mezcla de reacción se calentara y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 40 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico, 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx4) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidropiran-3,4,5-triol 8c (8,2 g, sólido blanco), rendimiento: 83,6%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47-7,29 (m, 3H), 6,93-6,78 (m, 3H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,98-3,78 (m, 5H), 3,73 (d, 1H), 3,47 (s, 6H).

Etapa 4

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 8c (9,2 g, 20,6 mmoles) en 80 mL de piridina, seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (502 mg, 4,11 mmoles) y terc-butil-dimetil-cloro-silano (3,72 g, 24,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y se concentró a presión reducida, y se repartió después de que se añadieran 80 mL de acetato de etilo y 80 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 8d (2,4 g, grasa amarilla), rendimiento: 20,9%.

Etapa 5

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 8d (2,4 g, 4,29 mmoles) en 70 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (857 mg, 21,4 mmoles). Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, se añadió bromuro de bencilo (2,56 mL, 21,4 mmoles) antes de que la mezcla se agitara durante 3 horas. Se añadieron 5 mL de metanol y 100 mL de agua antes de que la mezcla de reacción se extrajera con acetato de etilo (50 mLx3). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 8e (3,56 g, sólido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il]metanol

Se disolvió [[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 8e (3,56, 4,2 mmoles) en 30 mL de metanol y se agitó durante 4 horas después de la adición de cloruro de acetilo (95,5 µL, 1,34 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) después de que se añadieran 30 mL de agua. El extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 8f (2,2, g, sólido amarillo, rendimiento: 73,3%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42-7,27 (m, 13H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,89-6,72 (m, 3H), 4,96-4,87 (m, 3H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,07 (s, 3H)

Etapa 7

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,34 mL, 3,93 mmoles) en 5 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC. Una disolución (10 mL) de dimetilsulfóxido (0,43 mL, 6,04 mmoles) en diclorometano se añadió antes de que la mezcla se agitara durante 15 minutos. Después se añadieron 15 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 8f (2,2 g, 3,02 mmoles) en cloruro de metileno antes de que la mezcla se agitara durante 45 minutos. A partir de ahí, se añadió trietilamina (2,1 mL, 15,1 mmoles) antes de que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se añadieron 5 mL de disolución de ácido clorhídrico 1 M antes de que la mezcla se extrajera con diclorometano (15 mLx2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 8g (2,1 g, líquido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)-fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 8g (2,1 g, 2,94 mmoles) en 50 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de disolución de formaldehido (5,4 mL, 72,2 mmoles) y 3,94 mL de hidróxido sódico 3 M. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 50ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3) después de que se añadieran 20 mL de agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 8h (2,5 g, líquido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 9

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 8h (2,5 g, 3,36 mmoles) se disolvió en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:2), seguido por adición de borohidruro sódico (269 mg, 6,72 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se apagó con 40 mL de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mLx3). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]-metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 8i (350 mg, líquido amarillo), rendimiento: 15,9%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,19 (m, 16H), 7,04 (dd, 2H), 6,86-6,76 (m, 3H), 5,01-4,87 (m, 3H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,44-4,31 (m, 2H), 4,06-3,92 (m, 3H), 3,87-3,76 (m, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,07 (s, 3H).

Etapa 10

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo-[3.2.1]-octan-1-il]metanol

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 8i (350 mg, 0,47 mmoles) se disolvió en 20 mL de diclorometano, seguido por 0,5 mL de adición de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-

4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 8j (200 mg, líquido incoloro), rendimiento: 59,7%.

MS m/z (ESI): 731,3 [M+18]

Etapa 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octano-2,3,4-triol

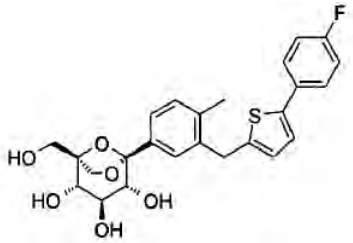
Se disolvió [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 8j (190 mg, 0,27 mmoles) en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (391 mg, 2,66 mmoles) y paladio/carbono (20 mg, 10%) por turnos. La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución F para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(trideuteriometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 8 (74 mg, sólido blanco), rendimiento: 62,7%.

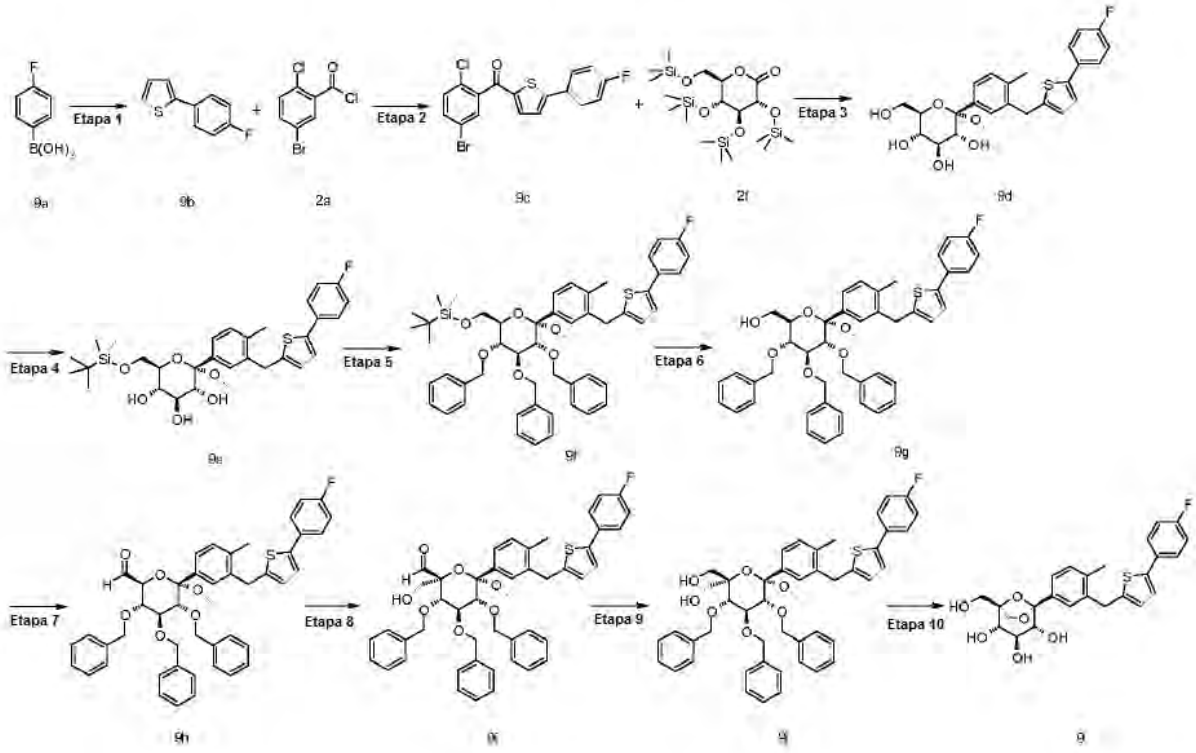
MS m/z (ESI): 461,1 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,59-7,45 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,06-6,84 (m, 3H), 4,16 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,93-3,76 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 4H)

Ejemplo 9

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

2-(4-Fluorofenil)tiofeno

Se disolvió 2-yodotiofeno (1,05 g, 5 mmoles) en 6 mL de disolución mezclada (dimetiléter y agua, v:v=2:1), seguido por adición de 1-fluoro-4-metil-benceno 9a (700 mg, 5 mmoles), carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (173 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se trató con microondas durante 30 minutos a 100ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3) después de que se añadieran 10 mL de agua. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (20 mL) y se combinó, se secó sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con sistema de elución C para obtener el compuesto del título 2-(4-fluorofenil)tiofeno 9b (767 mg, sólido blanco), rendimiento: 86,1%.

Etapa 2

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metanona

Se disolvió $AlCl_3$ (1,5 g, 11 mmoles) en 10 mL de cloruro de metileno y se enfrió a -10ºC, seguido por adición de cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 2a (2,54 g, 10 mmoles) y 2-(4-fluorofenil)tiofeno 9b (1,78 g, 10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se enfrió a -10ºC. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mLx2) después de que se añadieran una pequeña cantidad de agua y 20 mL de ácido clorhídrico 1 M. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metanona 9c (1,5 g, sólido amarillo), rendimiento: 37,9%.

Etapa 3

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[5-(4-Fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metanona 9c (3,7 g, 10,4 mmoles) en 40 mL de THF y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi en n-hexano (5 mL, 12,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78ºC. Se añadieron 30 mL de disolución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (4,85 g, 10,4 mmoles) en THF antes de que la mezcla de reacción se agitara durante 2 horas a -78ºC. Una disolución (60 mL) de ácido metanosulfónico 0,6 M en metanol se añadió antes de que la mezcla de reacción se calentara y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (40 mLx3) después de que se añadieran 30 mL de disolución saturada de carbonato sódico. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 9d (1,8 g, sólido naranja), rendimiento: 36,7%.

Etapa 4

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[[5-(4-Fluorofenil)-2-tienilo]metil]-4-metil-fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 9d (1,8 g, 3,8 mmoles) se disolvió en 20 mL de piridina, seguido por la adición de 4-dimetilaminopiridina (93 mg, 0,76 mmoles) y TBSCl (686 mg, 4,55 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 30 mL de acetato de etilo y se repartió después de que se añadieran 30 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 9e (2,0 g, sólido naranja), rendimiento: 89,7%.

Etapa 5

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]-terc-butil-dimetil-silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 9e (2,0 g, 3,4 mmoles) en 20 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de

NaH al 60% (680 mg, 17 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A partir de ahí, se añadió bromuro de bencilo (2,0 mL, 17 mmoles) antes de que la mezcla se agitara durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida después de que se añadieran 10 mL de metanol y se repartió después de que se añadieran 30 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano 9f (2,9 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 6

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano 9f (2,9 g, 3,37 mmoles) se disolvió en 20 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (38 µL, 0,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se repartió después de que se añadieran 30 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx2) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 9g (1,9 g, sólido amarillo), rendimiento: 76,0%.

Etapa 7

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienilo]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,27 mL, 3,12 mmoles) en 8 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se añadieran 4 mL de disolución de dimetilsulfóxido (0,36 mL, 5,04 mmoles) en diclorometano. Después se añadieron en gotas 8 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 9g (1,8 g, 2,4 mmoles) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se añadió trietilamina (1,66 mL, 12 mmoles) antes de que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 12 mL de ácido clorhídrico 1 M, el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluoro-fenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 9h (1,8 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-carbaldehído

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 9h (1,53 g, 2,1 mmoles) se disolvió en 15 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 3,4 mL de disolución de formaldehído al 37% y 6,3 mL de hidróxido sódico 1 M. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70ºC, y se repartió después de que se añadieran 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-carbaldehído 9i (2,0 g, grasa amarilla clara), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 9

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 9i (2,0 g, 2,1 mmoles) en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:20), seguido por adición de borohidruro sódico (238 mg, 6,3 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B y E para obtener el compuesto del título

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il]metanol 9j (420 mg, sólido amarillo claro), rendimiento: 25,8%.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,55 (d, 2H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 9H), 7,16 (d, 2H), 7,07-7,03 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,10-4,04 (m, 5H), 3,94 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-[[5-(4-Fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

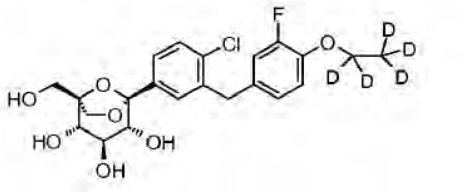
Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 9j (130 mg, 0,17 mmoles) en 10 mL de metanol, seguido por adición de una disolución (4 mL) de ácido clorhídrico 2 M en acetato de etilo y paladio/carbono (260 mg, 20%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[3-[[5-(4-fluorofenil)-2-tienil]metil]-4-metil-fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol 9 (11 mg, sólido blanco), rendimiento: 13,8%.

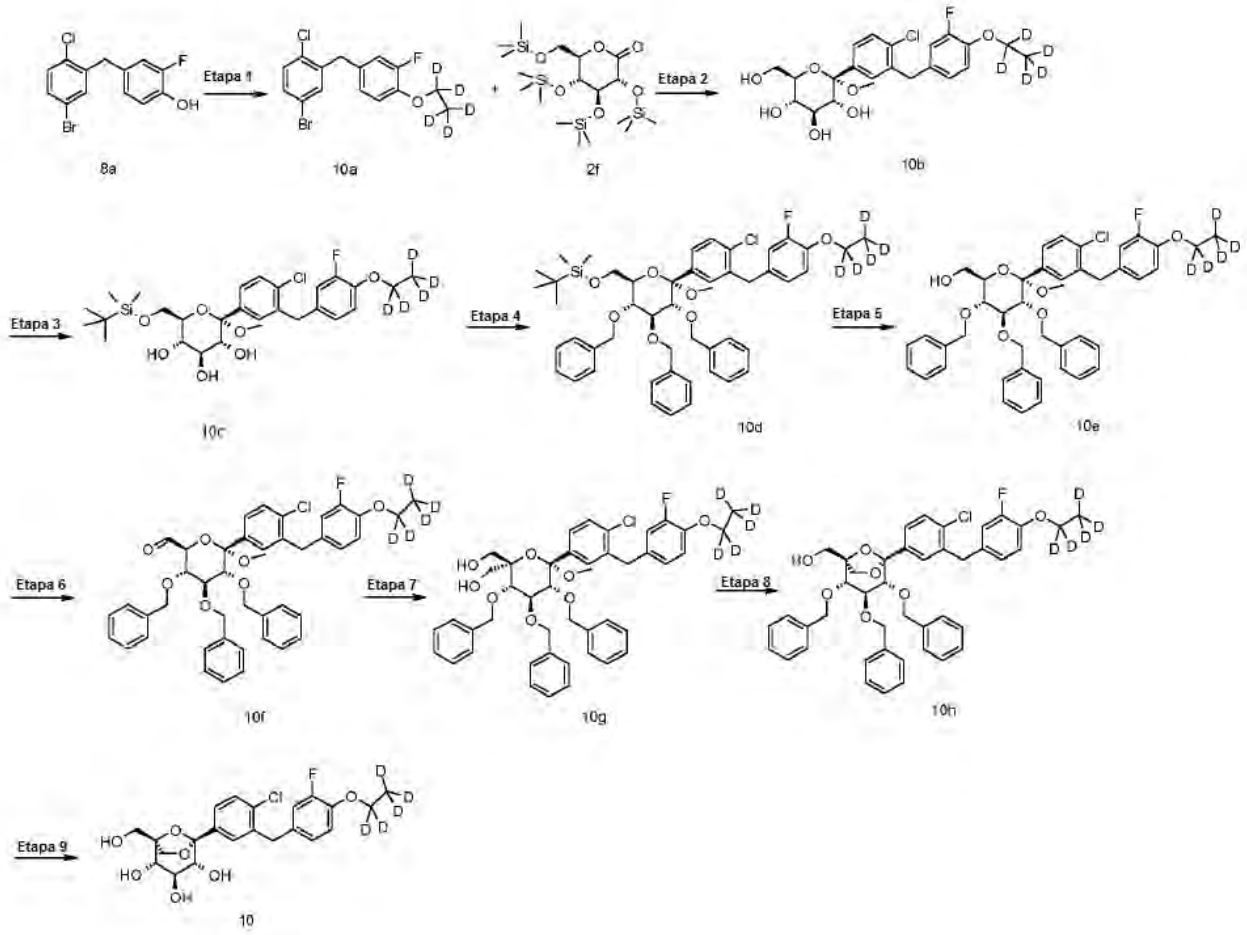
MS m/z (ESI): 473,2 [M+1]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,57-7,56 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 4,18 (d, 3H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)

Ejemplo 10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

4-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-1-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)benceno

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-fenol 8a (6,0 g, 19,05 mmoles) en 100 mL de THF, seguido por adición de trifenilfosfina (9,98 g, 38,1 mmoles) y diisopropiléster de ácido azodicarboxílico (7,7 mL, 38,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 2,5 mL de etanol-d6 antes de que la mezcla de reacción se agitara durante 18 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó con éter de petróleo, se filtró y se recogió como una torta de filtrado. La torta de filtrado se disolvió en 50 mL de metanol antes de que se añadieran 2 mL de peróxido de hidrógeno. Después de agitar durante 1 minuto, la mezcla se repartió después de que se añadieran 5 g de tiosulfato sódico, 40 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-1-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)benceno 10a (5,78 g, líquido incoloro), rendimiento: 86%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,24 (m, 3H), 6,99-6,83 (m, 3H), 4,02 (s, 2H)

Etapa 2

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2-fluoro-1-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)benceno 10a (5,78 g, 16,6 mmoles) en 125 mL de disolución mezclada (THF y n-hexano, v:v=2:3) y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución de nBuLi (8,53 g, 18,26 mmoles) en n-hexano. Después de agitar durante 2 horas a -78ºC, se añadió en gotas una disolución (40 mL) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidro-piran-2-ona 2f (12,6 g, 27,1 mmoles) en n-hexano. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -78ºC. Se añadieron 40 mL de metanol y 4,79 mL de ácido metanosulfónico antes de que la mezcla de reacción se calentara y

se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 40 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico, 100 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx4) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 10b (1,6 g, sólido amarillo), rendimiento: 20,9%.

Etapa 3

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 10b (1,6 g, 3,47 mmoles) en 40 mL de piridina, seguido por adición de 4-dimetilaminopiridina (64 mg, 0,52 mmoles) y TBSCl (0,57 g, 3,8 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y se concentró a presión reducida y se repartió después de que se añadieran 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]-metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 10c (1,7 g, líquido amarillo), rendimiento: 85%.

Etapa 4

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 10c (1,7 g, 2,90 mmoles) se disolvió en 50 mL de DMF y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de NaH al 60% (620 mg, 14,0 mmoles). Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, se añadió bromuro de bencilo (1,90 mL, 14 mmoles) antes de que la mezcla se agitara durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3) después de que se añadieran 5 mL de metanol y 100 mL de agua. El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 10d (2,45 g, líquido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 5

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 10d (2,45 g, 2,90 mmoles) se disolvió en 30 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (50 µL, 0,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida antes de que se añadieran 30 mL de agua. Después el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 10e (1,2 g, líquido amarillo), rendimiento: 56,8%.

Etapa 6

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,36 mL, 3,93 mmoles) en 5 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC. Se añadieron 10 mL de disolución de dimetilsulfóxido (0,35 mL, 4,92 mmoles) en diclorometano y se agitaron durante 15 minutos, después se añadieron 15 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 10e (1,2 g, 1,64 mmoles) en diclorometano y se agitó durante 45 minutos. Después se añadió trietilamina (1,2 mL, 8,2 mmoles) antes de que se calentara la mezcla de reacción y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (15 mLx2) después de que se añadieran 5 mL de ácido clorhídrico 1 M. Los

extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 10f (1,2 g, líquido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 7

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroxi-metil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 10f (1,2 g, 1,64 mmoles) en 40 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de disolución de formaldehido (2,2 mL, 7,54 mmoles), hidróxido de potasio (0,27 g, 4,92 mmoles) y alcohol bencílico (177 mg, 1,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 50ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3) después de que se añadieran 20 mL de agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]-metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 10g (0,64 g, líquido amarillo), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 10g (640 mg, 0,83 mmoles) en 20 mL de cloruro de metileno, seguido por adición en gotas de ácido trifluoroacético (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución D para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 10h (300 mg, sólido amarillo claro), rendimiento: 41,0%.

MS m/z (ESI): 747,3 [M+18]

Etapa 9

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

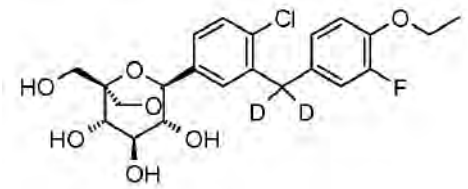
Se disolvió [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]-fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 10h (300 mg, 0,41 mmoles) en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de 1,2-diclorobenceno (600 mg, 4,10 mmoles) y paladio/carbono (30 mg, 10%) por turnos. La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con sistema de elución F para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[3-fluoro-4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 10 (134 mg, sólido blanco), rendimiento: 70,0%.

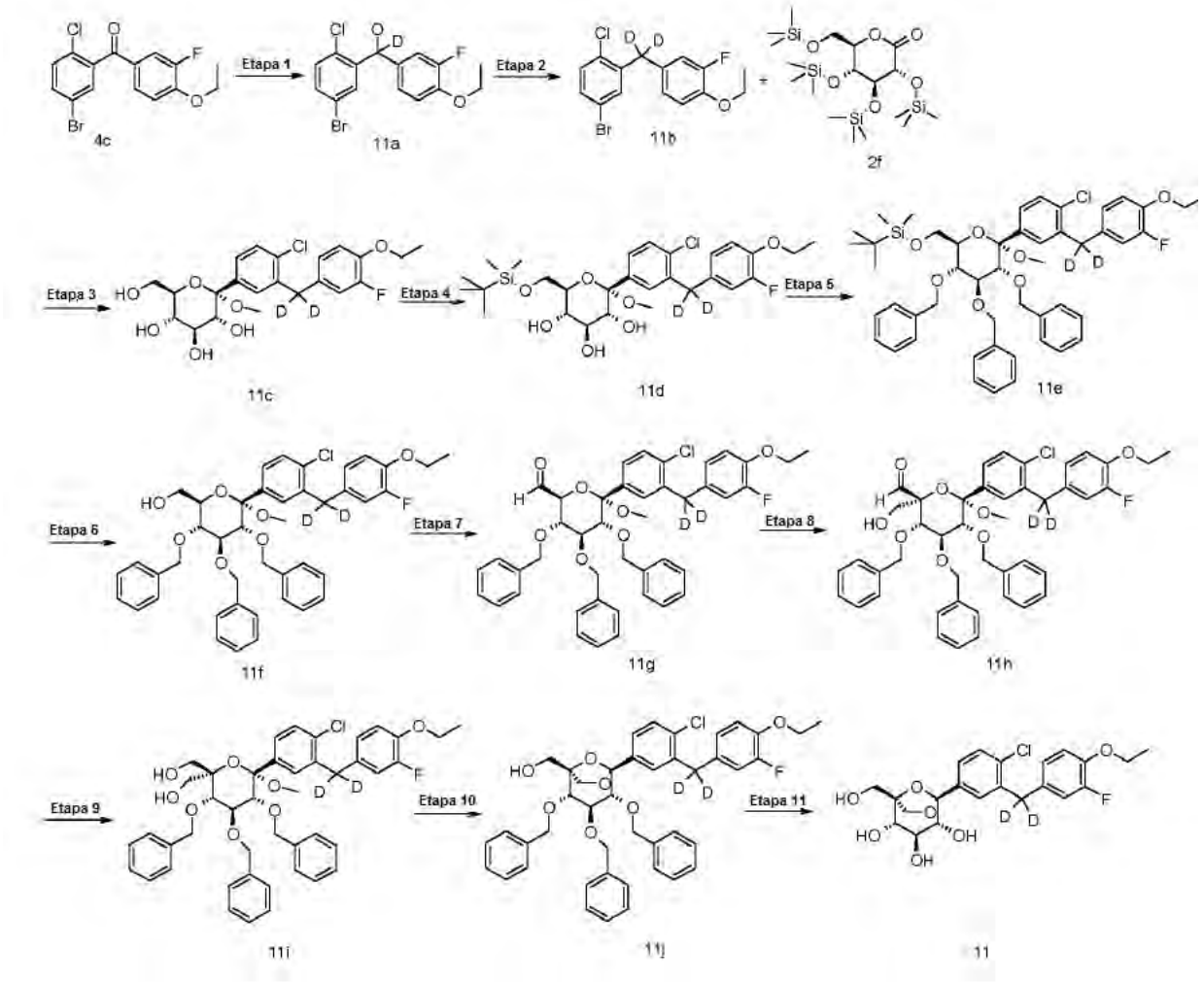
MS m/z (ESI): 477,1 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,49 (d, 1H), 7,46-7,30 (m, 2H), 7,05-6,81 (m, 3H), 4,17 (d, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,75-3,51 (m, 4H).

Ejemplo 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octano-2,3,4-triol





Etapa 1

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-deuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanol

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanona 4c (15,0 g, 41,96 mmoles) en 120 mL de THF, seguido por adición de $AlCl_3$ (12,3 g, 92 mmoles) y adición de borodeuteriuro sódico (7,00 g, 167,2 mmoles) en una carga y 150 mL de ácido trifluoroacético en baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la reacción se apagó con 15 mL de acetona y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 150 mL de acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (50 mLx2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-deuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanol 11a (15,6 g, grasa naranja), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2

4-[(5-Bromo-2-cloro-fenil)-dideuterio-metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno

Se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-deuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metanol 11a (6,4 g, 18,3 mmoles) en 40 mL de ácido trifluoroacético, seguido por adición de borodeuteriuro sódico (1,6 g, 38 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A partir de ahí, la mezcla se apagó con 50 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico y se repartió. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)-dideuterio-metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno 11b (4,3 g, grasa incolora), rendimiento: 67,8%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43-7,23 (m, 3H), 7,03-6,85 (m, 3H), 4,21-4,08 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 3H),

Etapa 3

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)-dideuterio-metil]-1-etoxi-2-fluoro-benceno 11b (5,00 g, 16,4 mmoles) en una disolución mezclada de 50 mL de THF y 75 mL de n-hexano y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de nBuLi (9,00 mL, 21,6 mmoles). Después de agitarse durante 2 horas a -78ºC, se añadió una disolución (30 mL) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (7,4 g, 15,8 mmoles) en n-hexano y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78ºC. Se añadieron 3,5 mL de ácido metanosulfónico y 40 mL de metanol antes de que se calentara la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla se apagó con 100 mL de disolución saturada de carbonato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió después de que se añadieran 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 11c (2,4 g, líquido incoloro), rendimiento: 36,4%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57-7,34 (m, 3H), 7,04-6,81 (m, 3H), 4,20-3,80 (m, 8H), 3,52 (s, 3H), 2,54 (br s, 4H), 1,41-1,24 (m, 3H)

Etapa 4

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 11c (2,4 g, 5,24 mmoles) en 40 mL de diclorometano, seguido por adición de DMAP (97 mg, 0,79 mmoles), imidazol (1,07 mg, 15,7 mmoles) y TBSCl (0,87 g, 5,76 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de sulfato de cobre (50 mLx3) después de que se añadieran 200 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 11d (2,87 g, sólido amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 5

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-4-(etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano

Se disolvió (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]-fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 11d (2,87 g, 5,02 mmoles) en 60 mL de DMF, seguido por adición de NaH al 60% (1,00 g, 25,1 mmoles) en baño de hielo. Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos, antes de que se añadiera bromuro de bencilo (3,00 mL, 25,1 mmoles) y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó con 20 mL de metanol y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 200 mL de acetato de etilo y 50 mL de agua y se repartió. La fase acuosa se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con 50 mL de agua y 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico por turnos, y se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 11e (3,00 g, grasa amarilla), rendimiento: 99,8%.

Etapa 6

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

Se disolvió [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]terc-butil-dimetil-silano 11e (4,22 g, 5,02 mmoles) en 30 mL de metanol y se agitó durante 1 hora después de la adición de cloruro de acetilo (0,05 mL, 0,75 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 11f (1,45 g, grasa amarilla), rendimiento: 55,0%.

Etapa 7

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,3 mL, 3,57 mmoles) en 20 mL de diclorometano y se enfrió a -78ºC. 10 mL de disolución de dimetilsulfóxido (0,39 mL, 5,48 mmoles) en diclorometano antes de que se añadieran 15 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 11f (2 g, 2,74 mmoles) en cloruro de metileno por turnos y se agitó durante 30 minutos a -78ºC. A partir de ahí, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas después de que se añadiera trietilamina (1,9 mL, 13,7 mmoles). La mezcla se apagó con 5 mL de ácido clorhídrico 1 M y se repartió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (20 mLx2), se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 11g (2,00 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 11g (2,00 g, 2,74 mmoles) en 30 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 4,1 mL de disolución de formaldehido al 37% y disolución de hidróxido sódico (330 mg, 2,74 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mLx4) después de que se añadieran 20 mL de disolución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se lavó con bicarbonato sódico saturado (20 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (20 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 11h (2,1 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 9

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 11h (2,07 g, 2,74 mmoles) se disolvió en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=2:3), seguido por adición de borohidruro sódico (200 mg, 5,48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A partir de ahí, la reacción se apagó con una pequeña cantidad de acetona y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 11i (0,20 g, grasa incolora), rendimiento: 10%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,19 (m, 16H), 7,04 (dd, 2H), 6,89-6,74 (m, 3H), 5,03-4,86 (m, 3H), 4,72-4,59 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,98 (dd, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)

Etapa 10

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 11i (0,50 g, 6,60 mmoles) en 2 mL de diclorometano y se enfrió a -10ºC, antes de que se añadiera 1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la reacción se apagó con 5 mL de bicarbonato sódico saturado y se repartió. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución B para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 11j (300 mg, sólido blanco), rendimiento: 62,6%.

MS m/z (ESI): 744,0 [M+18]

Etapa 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octano-2,3,4-triol

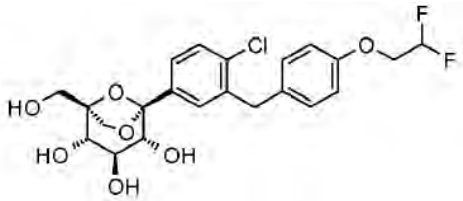
[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octan-1-il]metanol 11j (300 mg, 0,41 mmoles) se disolvió en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (600 mg, 0,41 mmoles) y paladio/carbono (30 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 3 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se filtró y se eluyó con una pequeña cantidad de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con sistema de elución A para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[dideuterio-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]-octano-2,3,4-triol 11 (143 mg, sólido blanco), rendimiento: 76,0%.

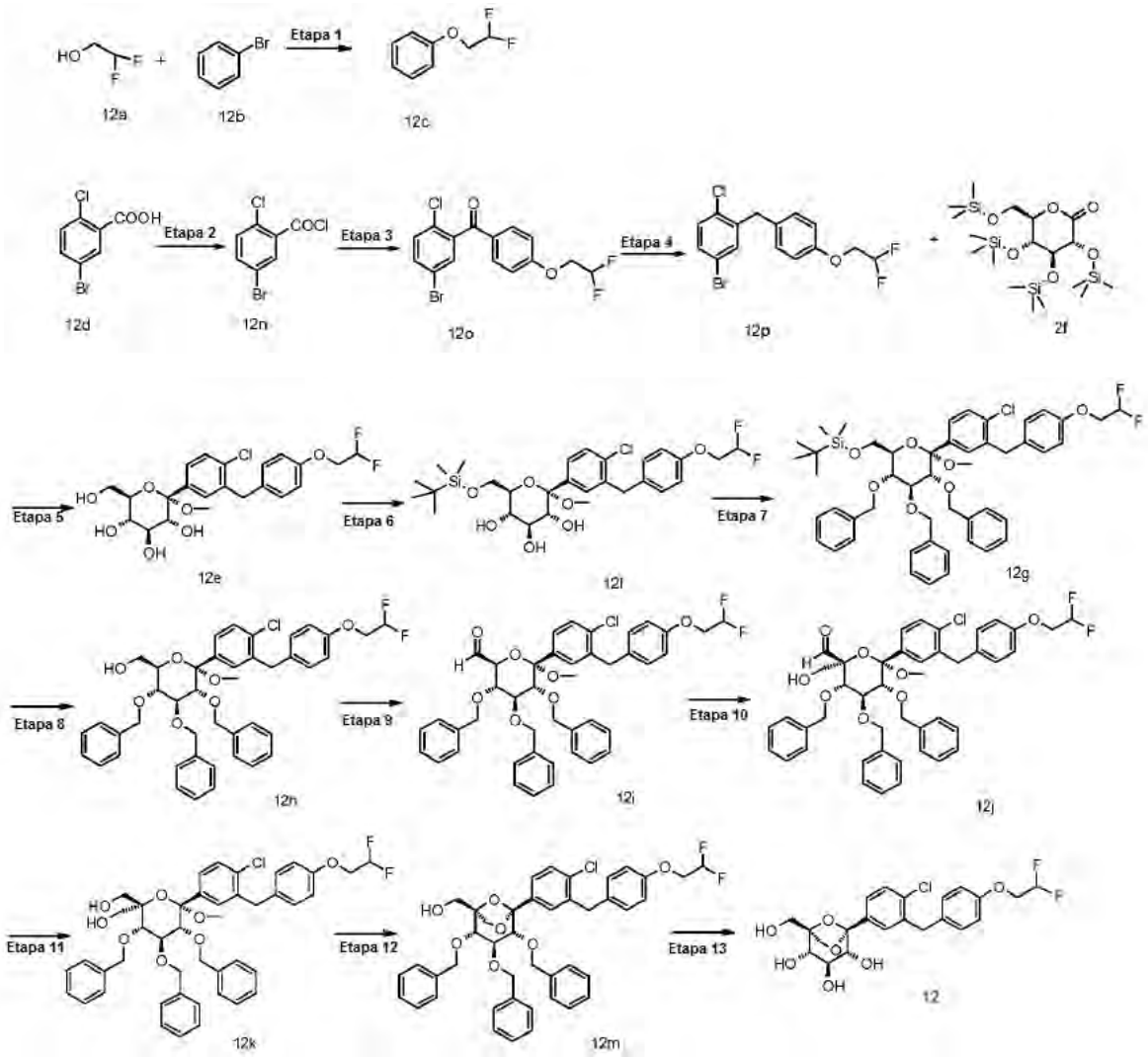
MS m/z (ESI): 474,1 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,49 (d, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 3H), 4,17 (d, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 4H), 1,40 (t, 3H).

Ejemplo 12

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol





Etapa 1

2,2-Difluoroetoxibenceno

Bajo N_2, se añadieron NaH al 60% (10,2 g, 254,27 mmoles) y 40 mL de DMF en un matraz de reacción de 500 mL y se enfriaron a 0ºC. Se disolvió 2,2-difluoroetanol 12a (23 g, 280,3 mmoles) en 40 mL de DMF y después se añadió en gotas en la mezcla en 4 horas a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron una disolución de bromobenceno (39,92 g, 254,25 mmoles) en DMF (40 mL) y CuBr (0,35 g, 2,43 mmoles) por turnos antes de que la mezcla de reacción se calentara y se agitó a durante 16 horas a 160ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con n-hexano. Se añadió ácido clorhídrico al 5% (160 mL) al filtrado antes de que el residuo resultante se extrajera con n-hexano (160 mLx3). El extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (50 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 2,2-difluoroetoxibenceno 12c (32,97 g, líquido amarillo), rendimiento: 82,0%.

Etapa 2

Cloruro de 2-cloro-5-bromo-benzoilo

Bajo protección de Ar, se disolvió ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico (35 g, 148,6 mmoles) en tolueno (230 ml), seguido por adición de DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción de enfrió a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó a 100ºC después de que se añadiera en gotas cloruro de tionilo (44 g, 372 mmoles). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 12n (35,5 g, grasa amarilla clara), rendimiento: 94,0%.

Etapa 3

(5-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metanona

Bajo protección de Ar, se disolvió cloruro de 5-bromo-2-cloro-benzoilo 12n (37,7 g, 148,6 mmoles) en 350 mL de diclorometano y se añadió 2,2-difluoroetoxibenceno 12c (25 g, 158,6 mmoles) y se agitó para disolver, y se enfrió a 0ºC, seguido por adición de $AlCl_3$ (19,1 g, 142,4 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0ºC, después se vertió en 300 mL de hielo agua y se agitó durante 30 minutos y se repartió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). La fase orgánica se combinó y se repartió después de que se añadieran metanol (50 mL), diclorometano (100 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se lavó con disolución de NaCl saturada (200 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metanona 12o (56 g, grasa amarilla), rendimiento: 99,0%.

Etapa 4

4-Bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]benceno

Bajo protección de Ar, se disolvió (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metanona 12o (55,7 g, 148,6 mmoles) en 400 mL de acetonitrilo, se añadió trietilsilano (46,54 g, 401,22 mmoles) y se enfrió a 0ºC, seguido por adición lenta en gotas de eterato de trifluoruro de boro (57 g, 401,22 mmoles), después la mezcla de reacción se calentó a 50ºC y se agitó durante 16 horas. A partir de ahí, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de que se añadiera MTBE (200 mL) y se añadieron en gotas 300 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico, y se repartió. Los extractos orgánicos se lavaron con 200 mL de disolución saturada de NaCl y se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]benceno 12p (20 g, grasa incolora), rendimiento: 20,0%.

MS m/z (ESI): 362,0 [M+1]

Etapa 5

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

Bajo protección de Ar, se añadieron 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]benceno 12p (26,5 g, 73,3 mmoles), MTBE (266 mL) y n-hexano (133 mL) en un matraz de reacción de 1L, se agitó uniformemente y se enfrió a -78ºC, seguido por la adición en gotas de nBuLi 2,4M (52 mL, 124,6 mmoles) en 30 minutos. Después de agitar durante 50 minutos a -78ºC, se añadió una disolución mezclada de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona 2f (55 g, 117,3 mmoles) en MTBE y n-hexano (60 mL:30 mL) en 20 minutos a -78ºC antes de que la mezcla de reacción se agitara durante 4 horas a -78ºC. A partir de ahí, se añadieron 130 mL de metanol antes de agitarse durante 20 minutos. Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas después de que se añadiera ácido metanosulfónico (25 g, 256,55 mmoles). Se

añadieron 500 mL de bicarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción, se agitó durante 1 hora y se repartió. La fase acuosa se extrajo con MTBE (100 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano: metanol = 100:1~10:1) para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 12e (5 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 10%.

MS m/z (ESI): 492,46 [M+18]

Etapa 6

(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(Terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-Cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 12e (4 g, 8,43 mmoles) se disolvió en 40 mL de diclorometano, seguido por adición de DMAP (103 mg, 0,84 mmoles), TBSCl (1,4 g, 9,27 mmoles) e imidazol (1,72 g, 25,3 mmoles) por turnos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Se añadieron 40 mL de bicarbonato sódico saturado antes de que la mezcla de reacción se agitara y se repartió. A partir de ahí, el extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico 0,1N (20 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (40 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 12f (4,96 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 100%.

Etapa 7

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano

Se añadieron NaH al 60% (1,9 g, 47,21 mmoles) y 15 mL de THF en un matraz de reacción de 100 mL y se enfrió a 0ºC, seguido por adición en gotas de (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(terc-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol 12f (4,96 g, 8,43 mmoles) en THF (18 mL) en 10 minutos a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se añadió en gotas una disolución de bromuro de bencilo (7,21 g, 42,15 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) antes de que la mezcla de reacción se calentara y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 200 mL de acetato de etilo, bicarbonato sódico saturado (70 mL) y agua (50 mL). El extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico 0,01N (60 mL) y disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título [[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano 12g (7,25 g, líquido amarillo claro), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 8

[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metanol

[[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]-metoxi]terc-butil-dimetil-silano 12g (4,10 g, 4,78 mmoles) se disolvió en 30 mL de metanol, seguido por adición de cloruro de acetilo (51 µL, 0,72 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoro-etoxi)fenil]metil]-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 12h (1,23 g, grasa blanca), rendimiento. 34,6%.

Etapa 9

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,18 mL, 2,16 mmoles) en 5 mL de cloruro de metileno y se enfrió a -78ºC, seguido por adición en gotas de una disolución (3 mL) de dimetilsulfóxido (0,23 mL, 3,31 mmoles) en cloruro de metileno, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadieron en gotas 10 mL de disolución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 12h (1,23 g, 1,66 mmoles) en cloruro de metileno antes de que la mezcla se agitara durante 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas después de que se añadiera en gotas trietilamina (1,2 mL, 8,31 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se repartió después de que se añadieran 5 mL de ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mLx2) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto

del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-carbaldehído 12i (1,10 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 10

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-carbaldehído

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidro-piran-2-carbaldehído 12i (1,10 g, 1,48 mmoles) en 20 mL de 1,4-dioxano, seguido por adición de 2,5 mL de disolución de formaldehido al 37% y la adición en gotas de 4 mL de disolución de hidróxido sódico 2,9 M. La mezcla de reacción se agitó durante 25 horas a 70ºC. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida antes de que se añadieran 20 mL de agua y 10 mL de disolución saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 12j (1,09 g, grasa amarilla), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 11

[(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetra-hidropiran-2-il]metanol

Se disolvió (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído 12j (1,09 g, 1,42 mmoles) en 30 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:2), seguido por la adición de borohidruro sódico (108 mg, 2,83 mmoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de que se añadieran 20 mL de agua y 30 mL de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mLx3) y el extracto orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 12k (293 mg, grasa amarilla), rendimiento: 27,0%.

Etapa 12

[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol

Se disolvió [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol 12k (293 mg, 0,38 mmoles) en 10 mL de diclorometano, seguido por adición en gotas de ácido trifluoroacético (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A partir de ahí, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octan-1-il]metanol 12m (76 mg, sólido blanco), rendimiento: 27,6%.

Etapa 13

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

Se disolvió [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabiciclo-[3.2.1]octan-1-il]metanol 12m (76 mg, 0,10 mmoles) en 10 mL de disolución mezclada (THF y MeOH, v:v=1:1), seguido por adición de o-diclorobenceno (103 µL, 0,9 mmoles) y paladio/carbono (180 mg, 10%). La mezcla se intercambió con H_2 durante tres veces y se agitó durante 2 horas, después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabiciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 12 (17 mg, sólido amarillo claro), rendimiento: 34,0%.

MS m/z (ESI): 490,24 [M+18]

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,48-7,49 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,15-7,17 (d, 2H), 6,88-6,91 (d, 2H), 6,02-6,29 (ddt, 1H), 4,23-4,24 (d, 1H), 4,20-4,21 (d, 1H), 4,16-4,17 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,55-3,57 (m, 2H).

Ejemplo de ensayo

Medida de actividad SGLT1 y SGLT2

Los siguientes métodos pueden usarse para determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la presente invención para SGLT1 y SGLT2. Los métodos experimentales se describen brevemente como sigue:

La cepa de transferencia instantánea de SGLT1 o SGLT2 (densidad celular: 1-1,5x10^4) se sembró en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (preparada según la bibliografía existente "Diabetes, 57, 1723-1729, 2008", en donde el ADNc de SGLT1 y SGLT2 se compró de Origene) y se incubó en medio humidificado que contenía CO_2 al 5% a 37ºC durante 48 horas. Después cada pocillo de la placa de 96 pocillos se lavó con 200 µL de tampón libre de sodio dos veces y se añadió con 90 µL de disolución de tampón que contenía sodio que contenían compuestos de ensayo que tenían diferentes concentraciones, cada uno de los compuestos de ensayo que tenía su correspondiente concentración se repitió en tres pocillos. Los compuestos se incuban a 37ºC durante 15 minutos y después cada pocillo de la placa de 96 pocillos se incubó con [^{14}C] Metil α-D-glucopiranósido (10 µL, totalmente 0,1 µCi) durante otras 2 horas a 37ºC. A partir de ahí, se eliminó el sobrenadante; el gránulo celular se lavó dos veces con tampón sin sodio pre-enfriado y se lisó en NaOH 200 mM (100 µL). Se añadieron y mezclaron 100 µL de fluido de centelleo y ^{14}C se detecto cuantitativamente usando líquido de centelleo.

Los valores CI_{50} de los compuestos pueden calcularse bajo la tasa de agregación de concentraciones diferentes.

Número de ejemplo	CI_{50} (SGLT2)/nM	CI_{50} (SGLT1)/µM
1	9,53	>2
2	3,65	>2
3	8,08	>2
4	6,92	2,6
5	1,49	2,52
7	4,58	14,26
8	1,42	0,6
9	9,28	1,26
10	3,31	1,22
11	6,35	3,55

Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen alta selectividad e inhibición significativa a SLGT2.

Evaluación preliminar del efecto hipoglucémico

1. Propósito

La observación del efecto de los compuestos de ensayo en el nivel de glucosa en sangre de ratones con carga de glucosa. Determinación y análisis del contenido de azúcar en la recogida de sangre de la cola de ratón en diferentes momentos dentro de las 2 horas de administración. Evaluación preliminar de la actividad hipoglucémica in vivo.

2. Compuestos de ensayo

Compuestos de Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 4

3. Animales experimentales

24 ratones ICR sanos (que pesan de 20-24 g), hembras 12 machos 12, comprados de Shanghai Super – B&K laboratory animal Corp. Ltd., número de licencia de producción animal: SCXK (Shanghai) 2008-0016.

4. Preparación del fármaco

Una cierta cantidad de compuestos se pesaron y disolvieron en agua (agua pura OWN) y se formularon en una disolución acuosa de 0,1 mg/mL (DMSO al 5% para la solubilización).

5. Métodos de ensayo

5.1 Ajustes de dosis

La dosis administrada fue 1 mg/kg, grupos blanco y de agua (que contenían DMSO al 5%)

5.2 Modo de administración

Ig, disolución de glucosa al 20% (4 g/kg, 0,8 mL en cada ratón) se dio después de 15 minutos de la administración.

5.3 Determinación de glucosa en sangre

Administrar en la dosis y medir el valor de glucosa en sangre (-15 minutos). Se dio la disolución de glucosa al 20% (4 g/kg, 0,8 mL en cada ratón) después de 15 minutos de administración, después se midió el valor de glucosa en sangre de cada ratón en el minuto 0, 15, 30, 45, 60, 120 usando Roche ACCU-CHEK, y se calculó la tasa de declinación de la medicina-área del tiempo bajo la curva (AUC).

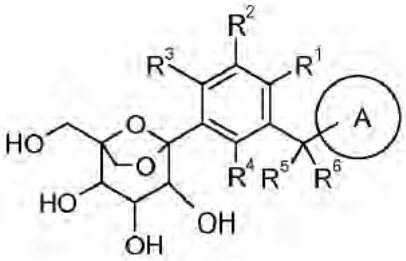
6. Resultados del ensayo:

Número del ejemplo	Tasa de declinación AUC %
1	10,04
2	12,95
4	15,88
5	14,13
6	10,15
7	10,75
8	20,49

Conclusión: en referencia a los compuestos según la presente invención después de 15 minutos de la administración, la glucosa en sangre se disminuyó significativamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo:



(I)

en donde:

dicha fórmula (I) tiene el siguiente estereoisómero:

(II)

el anillo A es fenilo, en donde el fenilo está sustituido por 1 a 5 halógenos y $–OR^7$; R^7 es alquilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alcoxilo y cicloalcoxilo;

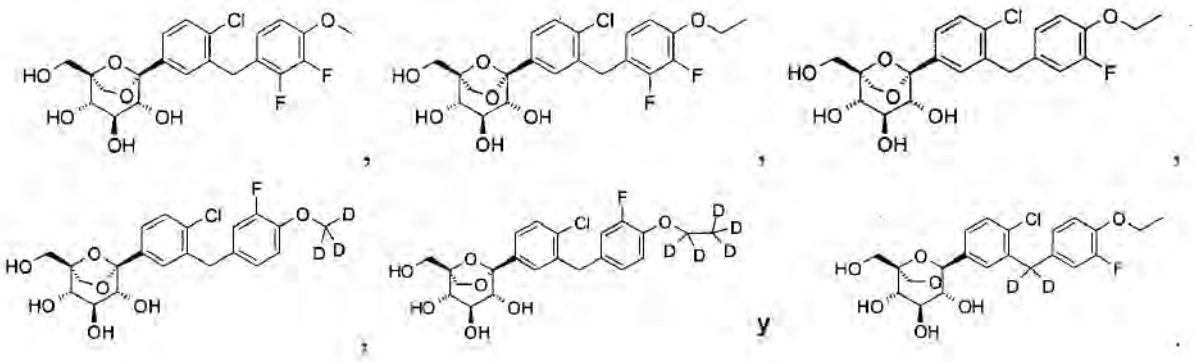
R^1 es halógeno; R^2, R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio.

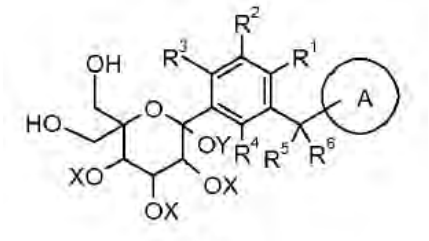
2. El compuesto de fórmula (I), sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 1, en donde R^7 es alquilo C_{1-4}.

3. El compuesto de fórmula (I), sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 1, en donde R^5 o R^6 es átomo de deuterio, y/o en donde R^7 es alquilo, en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más átomos de deuterio.

4. El compuesto de la fórmula (I), sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

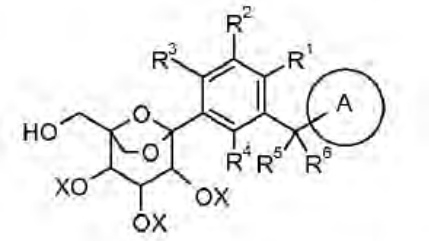


5. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde dicho procedimiento comprende:



(IA)

convertir un compuesto de la fórmula (IA) a un compuesto de fórmula (IB);



(IB)

desproteger adicionalmente el compuesto de la fórmula (IB) en el compuesto de fórmula (I);

en donde:

R^1-R^6 y el anillo A se definen como los de las reivindicación 1;

X e Y son grupos protectores de hidroxilo.

6. El procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5, en donde X e Y se seleccionan cada uno independientemente de alquilo o bencilo.

7. Una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y vehículos farmacéuticamente aceptables.

8. El uso del compuesto de fórmula (I), o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la preparación de un inhibidor de transportador de glucosa dependiente de sodio.

9. El compuesto de fórmula (I), o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición farmacéutica según la reivindicación 7, para tratar o ralentizar el desarrollo o comienzo de las siguientes enfermedades, en donde dichas enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en diabetes, retinopatía, neuropatía, nefropatía, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.