

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 050**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/10** (2006.01)

**C07C 43/29** (2006.01)

**A61K 31/351** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2014** **E 14000018 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 2891654**

54 Título: **Derivados bencil-4-clorofenil-C-glucósidos ópticamente puros como inhibidores del SGLT (diabetes mellitus)**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2016**

73 Titular/es:

**XUANZHU PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
2518, Tianchen Street, National High-Tech  
Development Zone  
Jinan Shandong 250101, CN**

72 Inventor/es:

**WU, FRANK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 593 050 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).

## DESCRIPCION

Derivados bencil-4-clorofenil-C-glucósidos ópticamente puros como inhibidores del SGLT (diabetes mellitus)

**Campo técnico**

5 La presente invención pertenece al campo de la tecnología farmacéutica, más específicamente se refiere a deriva-  
dos bencil-4-clorofenil-C-glucósidos ópticamente puros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a un  
procedimiento de preparación de estos compuestos y compuestos intermedios de los mismos, a una formulación  
farmacéutica y a una composición farmacéutica que contiene estos compuestos, y al uso de derivados bencil-4-  
10 clorofenil-C-glucósidos ópticamente puros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como inhibidor del  
co-transportador de glucosa sódica (SGLT) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la preven-  
ción de la diabetes mellitus (incluyendo la diabetes mellitus dependiente de la insulina y la diabetes mellitus no de-  
pendiente de la insulina) o enfermedades asociadas con la diabetes (incluyendo la enfermedad de resistencia a la  
insulina y la obesidad).

**Técnica antecedente**

15 Aproximadamente 100.000.000 personas tienen la diabetes mellitus Tipo II en todo el mundo, la cual se caracteriza  
por la hiperglucemia causada por la excesiva producción de glucosa hepática y la resistencia a la insulina periférica.  
La hiperglucemia se considera que es un factor de riesgo grave para la formación de complicación diabética, y ser  
posiblemente directamente relevante en la descompensación de la secreción de insulina en la fase última de la di-  
abetes mellitus Tipo II. Por ello, puede esperarse que la normalización de insulina pueda mejorar la glucosa en san-  
20 gre en pacientes que tienen la diabetes mellitus Tipo II. Los fármacos antidiabéticos actualmente conocidos son, en  
su mayoría, agentes secretagogos o euglicémicos de la insulina, tales como sulfonilureas, glinidas, tiazolidinodionas  
y dimetil biguanidas, las cuales tienen efectos secundarios potenciales tales como ser aptas para incrementar el  
peso corporal, la hipoglucemia y la lactato acidosis y, en consecuencia, es una necesidad urgente el desarrollar un  
fármaco anti-diabético seguro y eficaz que tenga un nuevo mecanismo de acción.

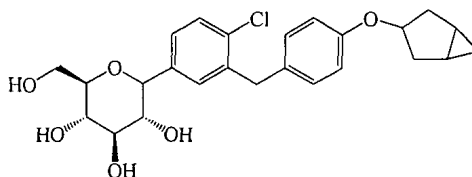
25 En el riñón, la glucosa puede ser libremente filtrada a través del glomérulo renal (aproximadamente 189 g/d) pero a  
poca distancia el transporte es activamente reabsorbido en los túbulos contorneados proximales. Entre otros, dos  
transportadores de sodio-glucosa, es decir SGLT-1 y SGLT-2, tienen un efecto importante sobre la reabsorción de  
glucosa, en particular el SGLT-2. El SGLT-2 es una proteína transmembrana solamente específicamente expresada  
en la sección S1 del tubo proximal. Una de sus funciones fisiológicas más principales es el absorber la glucosa en la  
30 sangre que fluye a través del tubo renal, lo cual comprende el 90% de la reabsorción. El SGLT-2 transporta a una  
relación sodio-glucosa de 1:1. El inhibidor de SGLT-2 puede inhibir la absorción de glucosa en sangre en el tubo  
renal de manera tal que una gran cantidad de glucosa se excrete a través de la orina. El SGLT-1 se expresa funda-  
mentalmente en el tubo contorneado distal, lo cual comprende el 10% de reabsorción. El SGLT-1 transporta a una  
relación de sodio-glucosa de 2:1. Además, el SGLT-1 se encuentra igualmente en el tracto intestinal y otros tejidos.  
35 Estos transportadores ejercen sus funciones mediante la bomba Na<sup>+</sup>/ATPasa y transportan a la sangre mediante el  
transportador de glucosa-2 (GLUT2). Esto indica que el objetivo más potencial del fármaco es el transportador  
SGLT-2, debido, por una parte, a su absoluta reabsorción por la glucosa y, por otra parte, su solamente expresión en  
el riñón. En el estudio sobre la glucosa en orina procedente de la necrosis de la forma familiar, se ha verificado la  
viabilidad de esta vía. La glucosa en orina procedente de la necrosis de la forma familiar se manifiesta fundamen-  
40 talmente como glucosa en orina no cuantitativa (aproximadamente 10-120 g/d), pero el paciente tiene un buen estado  
general y no se ha encontrado efecto negativo crónico adverso para la salud. La glucosa en orina benigna está  
fundamentalmente causada por la mutación genética del transportador SGLT-2, lo cual indica que la inhibición far-  
macológica selectiva al SGLT-2 no producirá un efecto adverso, excepto por la inducción de glucosa en orina. Se ha  
evidenciado que una ventaja clínica importante para el inhibidor de SGLT-2 es la baja posibilidad de hipoglucemia.  
45 Sin embargo, la inhibición del SGLT-1 causará el síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, lo cual da como  
resultado la deshidratación. Además, se ha evidenciado que, además, el inhibidor de SGLT-1 dilata la absorción de  
carbohidratos y ocasiona un síntoma gastrointestinal que es difícil de tolerar para un individuo. Un inhibidor de  
SGLT-1 altamente selectivo no bloqueará la acción del SGLT-1 de absorción de glucosa en el transporte del tracto  
intestinal y, en consecuencia, no es apto para causar el síntoma gastrointestinal. Además, el SGLT-1 está igualmen-  
50 te altamente expresado en el tejido miocárdico del cuerpo humano, causando el bloqueo del SGLT-1, posiblemente,  
una enfermedad nueva o estructural en la función cardíaca. En consecuencia, el desarrollo de un compuesto que  
tenga una alta selectividad sobre el SGLT-2 tiene un sentido significativo en la investigación del fármaco para el  
tratamiento de la diabetes mellitus.

55 Puesto que el inhibidor del SGLT-2 actúa sobre el transportador SGLT-2 para inhibir la reabsorción de la glucosa del  
riñón para tratar el alto contenido de glucosa en sangre, se proporciona una nueva vía para el tratamiento de la di-  
abetes mellitus. Aunque esta vía no puede actuar directamente sobre la patofisiología de la diabetes mellitus Tipo II,  
sin embargo, la reducción de glucosa en sangre mediante el incremento de la excreción de glucosa en el riñón pue-  
de causar la deficiencia en la energía neta para promover la pérdida de peso corporal e indirectamente mejorar los  
estados de la obesidad. Se ha encontrado en el estudio que estos fármacos, si se usan en combinación con el  
60 fármaco existente para la reducción de glucosa en sangre o la insulina, tienen un riesgo menor de hipoglucemia y un  
efecto potencial de pérdida de peso. El inhibidor de SGLT-2 es independiente de la función de las células β y la

resistencia a la insulina, por ello, no solamente es eficaz para un paciente que tienen una diabetes mellitus general, sino igualmente tiene un mejor efecto terapéutico para el paciente que ha experimentado un tratamiento fallido con los fármacos tales como biguanidas e inhibidores de DPP-4. De acuerdo con ello, el inhibidor de SGLT-2 puede usarse en combinación con el fármaco hipoglucémico tal como biguanidas e inhibidores de DPP-4 en el futuro.

- 5 Entre otros, la literatura de patentes tales como la WO 0127128 y la EE.UU. 2005209166, divulgan una serie de compuestos como inhibidor del SGLT-2.

El presente solicitante divulgaba igualmente una serie de derivados de C-glucósidos como inhibidor del SGLT-2 en la solicitud PCT WO 2013/000275A1, en la cual el compuesto 4 tenía un buen efecto de inhibición sobre el SGLT-2 y una buena selectividad, y tenía la estructura siguiente:

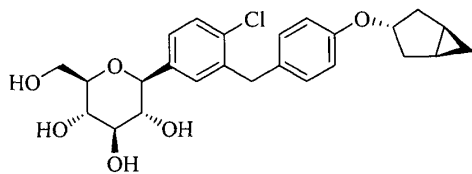
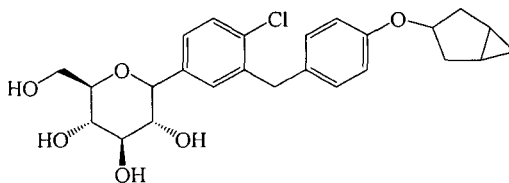


- 10 El compuesto 4 es una mezcla de estereoisómeros y tiene centros asimétricos. En consecuencia, están presentes varios isómeros ópticos. Considerando que muchos fármacos de mezcla quiral en la técnica anterior tienen problemas potenciales tales como la toxicidad y el efecto secundario, los cuales son fácilmente producidos y desconocidos, la eficacia reducida del fármaco, y la dificultad en el control de calidad, los riesgos para la investigación y el desarrollo del fármaco de mezcla quiral se incrementarán de manera notable. Puesto que en comparación con la mezcla quiral, el estereoisómero ópticamente puro tiene ventajas tales como el ser más seguro, una menor probabilidad de producir la toxicidad y el efecto secundario, una mejor estabilidad, y la facilidad para el control de calidad, y el estereoisómero ópticamente puro tiene igualmente las características de las mejoras potenciales en las farmacodinámicas, farmacocinéticas y la toxicología, por ello, el desarrollo de un estereoisómero individual que tiene alta selectividad sobre el SGLT-2, rápida actuación, alta eficacia, buena seguridad y buena estabilidad, tiene una importancia significativa en la subsiguiente investigación y desarrollo farmacéutico y el control de calidad en la producción del fármaco comercializado.
- 15
- 20

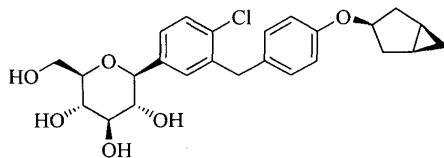
### Sumario de la invención

La presente invención proporciona las soluciones técnicas siguientes:

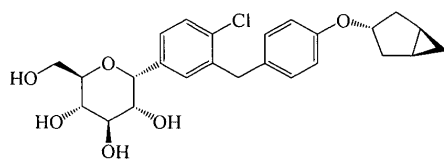
- 25 1. Un compuesto estereoisomérico del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que dicho compuesto estereoisomérico es un compuesto de fórmula (II), Además, se describen compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V):



- 30 que es (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*S*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol,

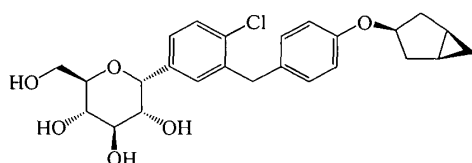


- que es (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol,



(IV),

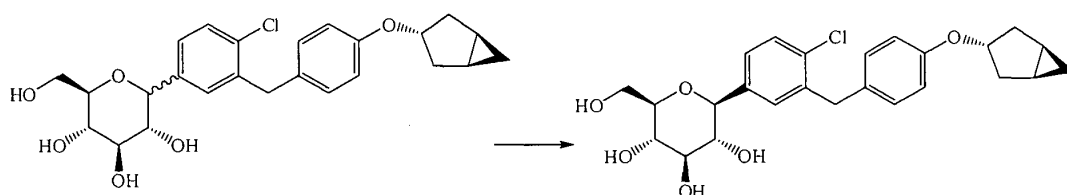
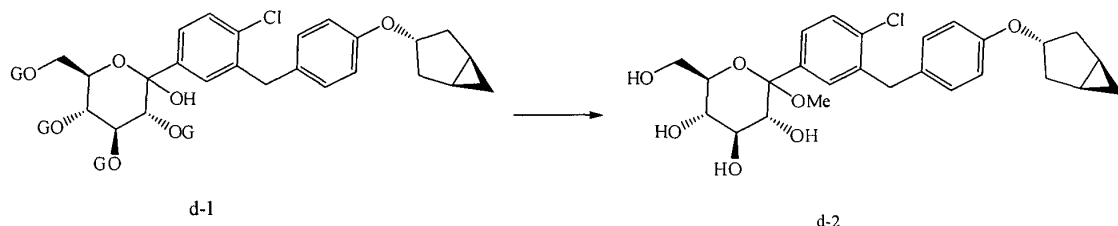
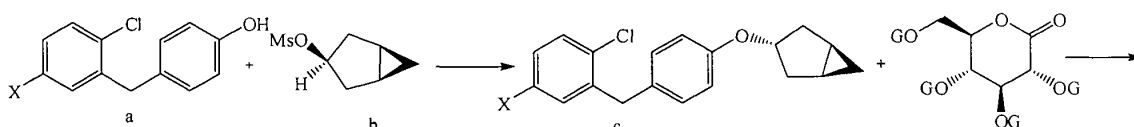
que es (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*S*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol,



(V),

5 que es (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol.

2. Un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula (II), tal como se define en la solución técnica 1, cuyo procedimiento comprende las etapas siguientes:



e

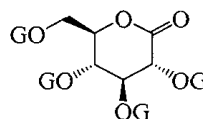
Fórmula (II)

en las que X representa fluoro, cloro, bromo o yodo,

G representa un grupo de protección hidroxil, seleccionado entre trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, pivaloilo, alilo, metoximetilo, benciloximetilo, trimetilsilietilo y similares, preferiblemente trimetilsililo.

15 Las etapas comprenden:

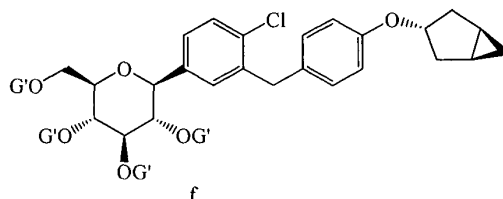
un compuesto de fórmula b (es decir, metanosulfonato de (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo) se disuelve en un disolvente orgánico (el cual puede seleccionarse entre *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y acetonitrilo, preferiblemente *N*-metilpirrolidona); a la mezcla resultante se agrega un compuesto de fórmula a; y, a continuación, la mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura entre 0°C y 70°C para producir un compuesto de fórmula c; el compuesto de fórmula c se hace reaccionar con



para producir un compuesto de fórmula d-1, el cual se desprotege para producir un compuesto de fórmula d-2; el compuesto de fórmula d-2 se hace reaccionar a una temperatura de entre -78°C y 30°C para producir un compuesto de fórmula e; y el compuesto de fórmula e se purifica para producir el compuesto representado por la fórmula (II).

5 El compuesto de fórmula e, tal como se ha mencionado anteriormente, puede purificarse para producir el compuesto representado por la fórmula (II), por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento siguiente:

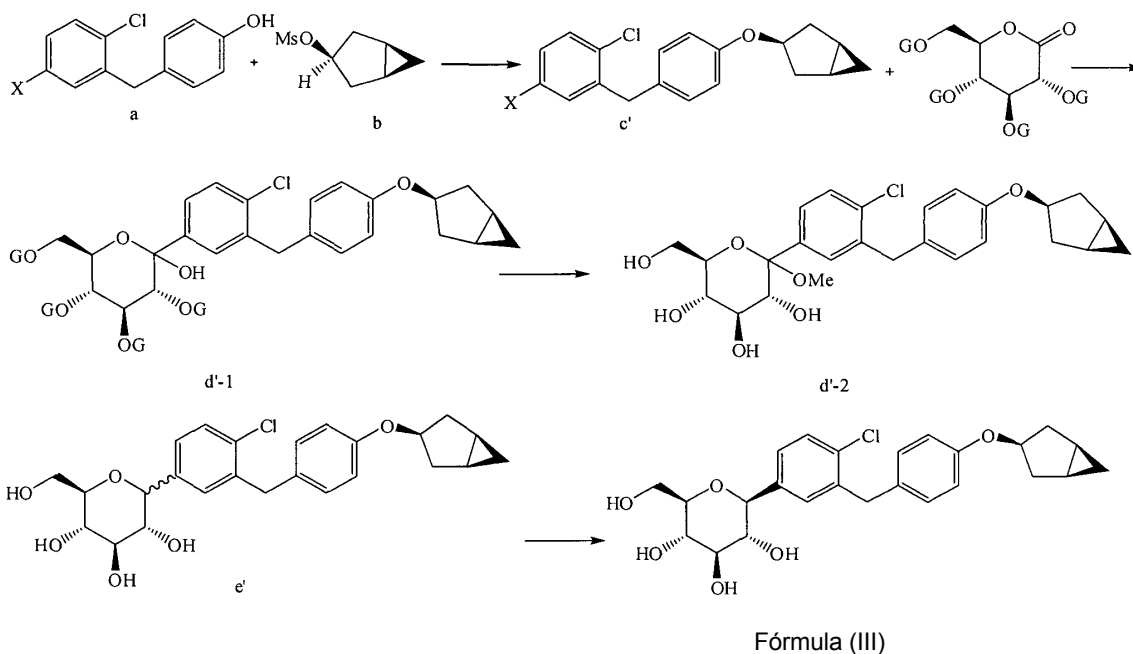
el compuesto de fórmula e se somete a una reacción de protección hidroxilo para producir un compuesto de fórmula f; y el compuesto de fórmula f se somete a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula (II),



10 en la que G' representa un grupo de protección hidroxilo, seleccionado entre acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, pivaloilo, alilo, metoximetilo, benciloximetilo, trimetilsililetilo, propionilo, iso-butililo, benzoilo y similares, preferiblemente acetilo, pivaloilo, propionilo, isobutililo o benzoilo.

15 Es de señalar que el compuesto representado por la fórmula (II) puede prepararse de acuerdo procedimientos tales como los ilustrados en el esquema anterior y/o de acuerdo con otras tecnologías bien conocidas para una persona experta en la técnica; no obstante, los procedimientos anteriores no son exclusivos.

3. Se describe un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula (III) y comprende las etapas siguientes:



20 en las que X representa fluoro, cloro, bromo o yodo,

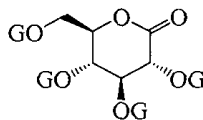
25 G representa un grupo de protección hidroxilo, seleccionado entre trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, pivaloilo, alilo, metoximetilo, benciloximetilo, trimetilsililetilo y similares, preferiblemente trimetilsililo.

Las etapas comprenden:

un compuesto de fórmula a se disuelve en un disolvente orgánico (el cual puede seleccionarse entre tolueno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y acetonitrilo, preferiblemente tolueno); a la mezcla resultante se agrega un compuesto de fórmula b; y, a continuación, la mezcla re-

sultante se hace reaccionar a una temperatura entre 0°C y 70°C para producir un compuesto de fórmula c';

el compuesto de fórmula c' se hace reaccionar con



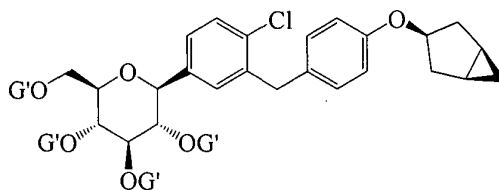
5 para producir un compuesto de fórmula d'-1, el cual se desprotege para producir un compuesto de fórmula d'-2;

el compuesto de fórmula d'-2 se hace reaccionar a una temperatura de entre -78°C y 30°C para producir un compuesto de fórmula e'; y

el compuesto de fórmula e' se purifica para producir el compuesto representado por la fórmula (III).

10 El compuesto de fórmula e', tal como se ha mencionado anteriormente, puede purificarse para producir el compuesto representado por la fórmula (III), por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento siguiente:

el compuesto de fórmula e' se somete a una reacción de protección hidroxil para producir un compuesto de fórmula f'; y el compuesto de fórmula f' se somete a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula (III),

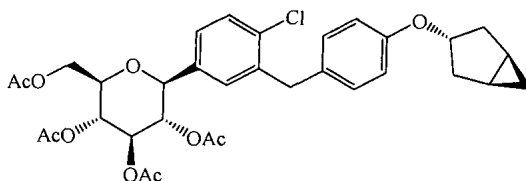


f'

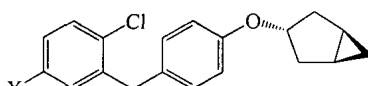
15 en el que G' representa un grupo de protección hidroxil, seleccionado entre acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, pivaloilo, alilo, metoximetilo, benciloximetilo, trimetilsililetilo, propionilo, iso-butirilo, benzoilo y similares, preferiblemente acetilo, pivaloilo, propionilo, isobutirilo o benzoilo.

20 Es de señalar que el compuesto representado por la fórmula (III) puede prepararse de acuerdo procedimientos tales como los ilustrados en el esquema anterior y/o de acuerdo con otras tecnologías bien conocidas para una persona experta en la técnica; no obstante, los procedimientos anteriores no son exclusivos.

4. Un compuesto intermedio para el compuesto representado por la fórmula (II), en el que dicho compuesto intermedio es

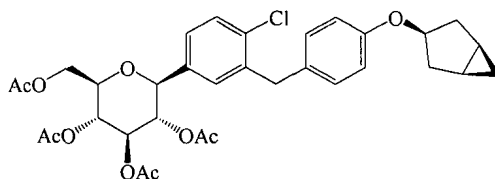


25 5. Un compuesto intermedio para el compuesto representado por la fórmula (II), en el que dicho compuesto intermedio es

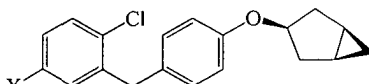


en la que X representa bromo o yodo.

30 6. Se describe un compuesto intermedio para el compuesto representado por la fórmula (III), en el que dicho compuesto intermedio es



7. Se describe un compuesto intermedio para el compuesto representado por la fórmula (III), en el que dicho compuesto intermedio es



- 5 en la que X representa bromo o yodo.

Tal como se usa en la presente memoria, dichas "sal aceptable farmacéuticamente" comprende sales de metal alcalino, tal como sal Na, sal K, sal Li y similares, sales de metal alcalinotérreo, tal como sal Ca, sal Mg, y similares; otras sales de metal, tal como sal Al, sal Fe, sal Zn, sal Cu, sal Ni, sal Co y similares; sales de bases inorgánicas, tal como sal amonio; sales de bases orgánicas, tal como sal terc-octilamina, sal dibencilamina, sal morfolina, sal glucosamina, sal alquil éster de fenil glicina, sal etileno diamina, sal N-metilglucosamina, sal guanidina, sal dietilamina, sal trietilamina, sal dicitclohexil amina, sal N,N'-dibenciletileno diamina, sal cloroprocaína, sal procaína, sal dietanol amina, sal N-bencil-feniletil amina, sal piperazina, sal tetrametil amina, sal tris(hidroxiometil)aminometano y similares; sal de ácido halogenado, tal como sal de ácido hidrofúrico, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyodato y similares; sales de ácidos inorgánicos, tal como nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y similares; alcanosulfonato inferior, tal como mesilato, trifluoromesilato, etanosulfonato y similares; arilsulfonato, tal como benenosulfonato, para-bence-nosulfonato y similares; sales de ácidos orgánicos, tal como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato, maleato y similares; sales de aminoácidos, tal como sal glicina, sal trimetil glicina, sal arginina, sal ornitina, sal glutamato, sal aspartato y similares.

La presente invención implica igualmente una composición farmacéutica, la cual contiene el compuesto representado por la fórmula (II) y/o el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, y uno o más vehículos y/o diluyentes aceptables farmacéuticamente, y pueden prepararse en cualquier forma de dosificación aceptable farmacéuticamente. La composición farmacéutica puede administrarse oralmente, parenteralmente, rectalmente o pulmonarmente a un paciente que lo necesite. Para la administración oral, este puede prepararse en una formulación sólida convencional, tal como comprimido, cápsula, píldora, gránulo y similares; o en una formulación líquida oral, tal como solución oral, suspensión oral, jarabe y similar. Durante la preparación en una formulación oral, puede agregarse la adecuada carga, aglomerante, desintegrante, lubricante y similar. Para la administración parenteral, este puede prepararse en una preparación inyectable, incluyendo una solución para inyección, un polvo para inyección estéril y una solución para inyección concentrada. Para la preparación de la preparación inyectable, puede agregarse opcionalmente un aditivo, dependiendo de la naturaleza del fármaco. Para la administración rectal, este puede prepararse en un supositorio y similar. Para la administración pulmonar, este puede prepararse en un inhalante, un agente pulverizante y similar. Por unidad de la formulación, contiene una cantidad eficaz fisiológicamente, por ejemplo 0,005-10 g, tal como 0,005 g, 0,01 g, 0,05 g, 0,1 g, 0,125 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,4 g, 0,5 g, 0,6 g, 0,75 g, 1 g, 1,25 g, 1,5 g, 1,75 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 4 g, 5 g, 10 g y similares, del compuesto representado por la fórmula (II) y/o el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos.

La presente invención implica igualmente una combinación farmacéutica, la cual contiene el compuesto representado por la fórmula (II) y/o el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, y otros componente(s) activos farmacéuticamente. Dicho componente activo farmacéuticamente puede ser uno o más agentes hipoglucémicos. Dicho agente hipoglucémico puede estar seleccionado entre sitagliptina fosfato, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina benzoato, linagliptina, teneligliptina, gemigliptina, meltformina, fenformina, exenatida, liraglutida y similares.

La presente invención implica igualmente el uso de un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus o enfermedades asociadas con la diabetes. Dicha diabetes mellitus incluye la diabetes mellitus dependiente de la insulina (Tipo I) y la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (Tipo II), Dicha enfermedad asociada con la diabetes incluye enfermedad de resistencia a la insulina, obesidad y similares.

La presente invención implica igualmente un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus (incluyendo la diabetes mellitus dependiente de la insulina y la diabetes mellitus no dependiente de la insulina) o enfermedades asociadas con la diabetes (incluyendo la enfermedad de resistencia a la insulina y la obesidad) en un mamífero (incluyendo un humano).

El compuesto de la presente invención tiene las características siguientes:

- (1) El compuesto de la presente invención tiene una alta selectividad para el SGLT-2, y puede usarse de manera segura para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus o enfermedades asociadas con la diabetes en un mamífero (incluyendo un humano) que lo necesite.
- 5 (2) El compuesto de la presente invención tiene una inhibición altamente eficaz sobre el SGLT-2 y una notable actividad hipoglucémica, una rápida actuación, una baja toxicidad y un bajo efecto secundario, y una alta seguridad,
- (3) El compuesto de la presente invención tiene una buena propiedad físico-química, una alta pureza, una buena estabilidad y una calidad fácilmente controlable, y una aptitud para producirse industrialmente en una gran escala.

**Descripción detallada de la invención**

Por motivos de conveniencia, las abreviaturas bien conocidas que se han usado en la presente invención incluyen:

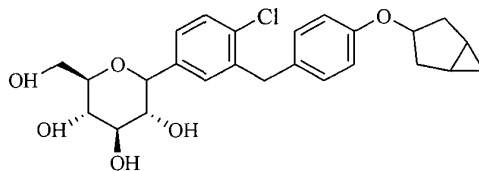
- Me: metilo;
- Et: etilo;
- 15 Ms: metilsulfonilo;
- Ac: acetilo;
- TBS: terc-butildimetilsililo;
- THF: tetrahidrofurano;
- DMAP; 4-dimetilaminopiridina;
- 20 DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina;
- n-BuLi: n-butil litio;
- TMS: trimetilsililo.

En la presente invención, temperatura ambiente significa una temperatura entre 10°C y 30°C. En adelante, en la presente invención, los efectos beneficiosos de los presentes compuestos se ilustrarán con los ensayos para las actividades farmacológicas. No obstante, es preciso señalar que los efectos beneficiosos de los presentes compuestos no están limitados a los efectos tal como se ilustran más adelante.

**Ensayo 1: Un ensayo *in-vitro* para las actividades farmacológicas de los presentes compuestos**

Muestras de ensayo:

Los compuestos representados por las fórmulas (II), (III), (IV) y (V), tal como se han definido en la presente memoria anteriormente, productos de laboratorio, sus nombres químicos y sus procedimientos de fabricación, se describen en los ejemplos de preparación siguientes. Compuesto de Referencia 1: Compuesto 4 tal como se describe en la Solicitud PTC WO 2013/000275A1, producto de laboratorio (con referencia a la Solicitud PTC WO 2013/000275A1), su estructura es como sigue:



35 Compuesto 4, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I).

Las abreviatura(s) usadas en el ensayo siguiente tienen los significados siguientes:

- NMG: *N*-metilglucosamina,
- KRH: Krebs-Ringer-Henselet.

40 En el ensayo *in-vitro* para las actividades farmacológicas de los presentes compuestos, las secuencias SGLT-2 y SGLT-1 humanas se transfectaron a células de ovario de hámster chino para expresarlas de manera estable. Me-



diante la medición de la adsorción dependiente del sodio de R-metil-D-glucopiranosido (AMG) marcado con [ $^{14}\text{C}$ ] dentro de las células, se determinó la semi-concentración de inhibición  $\text{IC}_{50}$ .

Tampón A ( $\text{KRH-Na}^+$ ): 120 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2,2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM HEPES (pH 7,4 con 1 mM Tris).

- 5 Tampón A- ( $\text{KRH-NMG}$ ): 120 mM NMG, 4,7 mM KCl, 1,2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2,2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM HEPES (pH 7,4 con 1 mM Tris).

Tampón D: 120 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2,2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM HEPES, 0,5 mM florzina (pH 7,4 con 1 mM Tris).

- 10 Procedimiento de ensayo: Las secuencias de SGLT-2 y SGLT-1 humanas se expresaron de manera estable en las células CHO. El cultivo de células se llevó a cabo en una placa de 96 pocillos durante 12 horas. La placa se lavó con solución tamponante  $\text{KRH-Na}^+$  (Tampón A) ó  $\text{KRH-NMG}$  (Tampón A-) tres veces, 200  $\mu\text{l}$ /pocillo. A continuación, a la placa se agregó una solución tamponante conteniendo Tampón A o Tampón A- más [ $^{14}\text{C}$ ]-AMG (10 mCi/ml), 100  $\mu\text{l}$ /pocillo. El cultivo de células se llevó a cabo a 37°C durante 1 hora. A continuación, se agregaron 100  $\mu\text{l}$  de una solución tamponante pre-enfriada en hielo (Tampón D) para terminar el ensayo. La placa se lavó cinco veces. A continuación, se agregó una solución tamponante lítica pre-enfriada en hielo (solución 100 mM de NaOH), 20  $\mu\text{l}$ /pocillo, y la centrifugación se llevó a cabo a 600 rpm durante 5 minutos. A continuación, se agregó solución Microscint 40, 80  $\mu\text{l}$ /pocillo, y la centrifugación se llevó a cabo a 600 rpm durante 5 minutos. Finalmente, la radioactividad de [ $^{14}\text{C}$ ]-AMG se detectó con MicroBeta Trilux (adquirida de PerkinElmer Co, Ltd), de acuerdo con el procedimiento de recuento de centelleo, y se calculó la semi-concentración de inhibición  $\text{IC}_{50}$ .

- 20 Resultado del ensayo y conclusiones:

Tabla 1: Los efectos de inhibición de los presentes compuestos

Nos.	$\text{IC}_{50}$ (nM) de SGLT-1	$\text{IC}_{50}$ (nM) de SGLT-2	Selectividad
Compuesto de Referencia 1	2397,69	3,63	660,52
Compuesto representado por la fórmula (II)	17217,33	2,50	6886,93
Compuesto representado por la fórmula (III)	3075,36	7,83	392,77
Compuesto representado por la fórmula (IV)	111470,59	1110,95	100,34
Compuesto representado por la fórmula (V)	75465,18	281,83	267,77

- 25 En la Tabla 1 anterior se observa que el compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, tenía un mejor efecto de inhibición sobre el SGLT-2, así como una mejor selectividad, que el Compuesto de Referencia 1, y mostró una notable ventaja.

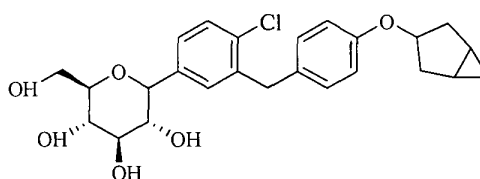
#### Ensayo 2: Ensayo farmacocinético *in-vivo* en rata para los presentes compuestos

Animales de ensayo: 3 ratas SD macho, de 6-8 semanas de edad (adquiridas a Vital River Laboratories) 3 ratas por compuesto, con pesos de 200-240 g.

Muestras de ensayo:

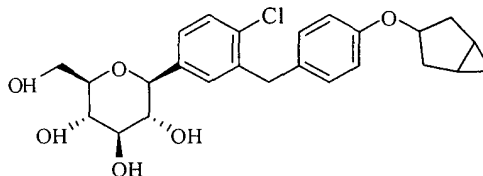
- 30 El compuesto representado por la fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, producto de laboratorio, su nombre químico y el procedimiento de fabricación, se describe en el Ejemplo 1 siguiente.

Compuesto de Referencia 1: Compuesto 4 tal como se describe en la Solicitud PTC WO 2013/000275A1, producto de laboratorio (con referencia a la Solicitud PTC WO 2013/000275A1); su estructura es como sigue:



Compuesto 4, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I).

Compuesto de Referencia 2: Compuesto 22 tal como se describe en la Solicitud PTC WO 2013/000275A1, producto de laboratorio (con referencia a la Solicitud PTC WO 2013/000275A1); su estructura es como sigue:



5

Compuesto 22.

Disolvente: solución de disolvente (metil celulosa) al 0,5% + 0,1% de SDS (dodecil sulfato sódico).

Procedimiento de ensayo:

Administración intragástrica (PO): Véase Tabla 2

10

Tabla 2: Administración de compuestos en el ensayo PK (farmacocinético) en rata

Cantidad de animales	Sexo	Vía	Dosificación (mg/kg)	Volúmen (ml/kg)	Concentración (mg/ml)
3	Macho	PO	10	5	2

Recogida de sangre: Cada uno de los 200  $\mu$ l de sangre entera se recogieron a las 0,17 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 30 h, 48 h, 54 h y 72 h. Las muestras de sangre recogidas se centrifugaron a 4°C a 8000 rpm, en una centrífuga de alta velocidad, a baja temperatura (Eppendorf 5415R), durante 6 minutos para separar el plasma sanguíneo. El plasma separado se preservó a -80°C en un refrigerador.

15

Análisis de muestras de plasma:

Se extrajeron cuidadosamente 20  $\mu$ l de plasma, al cual se agregaron 600  $\mu$ l de una solución de patrón interno MTBE (metil terc-butil éter) conteniendo 25 ng/ml de dapagliflozin como patrón interno). El plasma se sometió a un batido a 1500 rpm durante 10 minutos y, a continuación, se centrifugó a 12000 rpm durante 5 minutos. Se tomaron 400  $\mu$ l del sobrenadante y se secaron mediante flujo de gas nitrógeno. La sustancia seca se redisolvió con 200  $\mu$ l de una solución de redisolución (acetónitrilo:agua, =7:3). La solución se sometió a un batido durante 10 minutos, y se analizó con LC-MS/MS (Applied Biosystems API4000).

20

Tabla 3: Resultados de evaluación PK (farmacocinética) en rata para los compuestos

Parámetros PK (unidades)	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)
Compuesto de Referencia 1	10,26	2	4143	69582	70279
Compuesto de Referencia 2	8,18	2	4977	69297	69392
Compuesto representado por la fórmula (II)	8,98	1	6383	92064	92123

T<sub>1/2</sub> representa la vida media

T<sub>máx</sub> representa el tiempo para la concentración pico en el plasma

C<sub>máx</sub> representa la concentración pico en el plasma

AUC<sub>last</sub> representa el área bajo la curva durante la administración a partir del tiempo = 0  $\rightarrow$  t

AUC<sub>inf</sub> representa el área bajo la curva durante la administración a partir del tiempo = 0  $\rightarrow$   $\infty$

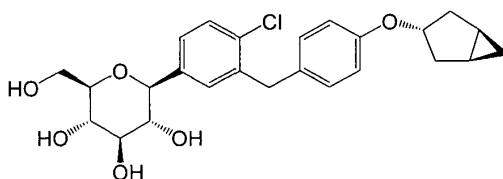
25

Conclusión: A partir del resultado mostrado en la Tabla 3, se observa que el compuesto representado por los fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tenía un tiempo corto para la concentración pico en el plasma y una rápida actuación. En comparación con el Compuesto de Referencia 1 y el Compuesto de Referencia 2, el compuesto repre-

sentado por los fórmula (II) de acuerdo con la presente invención mostró una mayor exposición, y tenía una diferencia substancial, lo que demostró que el compuesto representado por la fórmula (II) de acuerdo con la presente invención tenía un notable progreso.

Los ejemplos de preparación siguientes están concebidos para ilustrar la invención y no deben considerarse como limitativos de la misma. Todas las soluciones técnicas que pueden llevarse a cabo basadas en la divulgación anterior caen dentro del alcance de la presente invención. En los ejemplos de preparación, los materiales de partida usados estaban comercialmente disponibles, por ejemplo, de Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd., Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., Tianjin Fuyu Fine Chemical Co., Ltd., Shanghai Bangche Chemical Co., Ltd., Tianjin Guangcheng Chemical Reagent, Co., Ltd., Tianjin Guangfu Fine Chemical Co., Ltd., Tianjin Kemiou Chemical Reagent, Co., Ltd..

10 **Ejemplo 1: Preparación de (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (Fórmula II)**

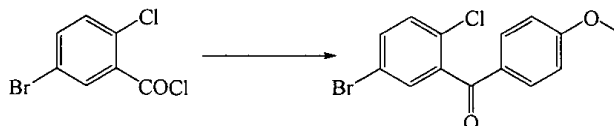


(1) Preparación de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo



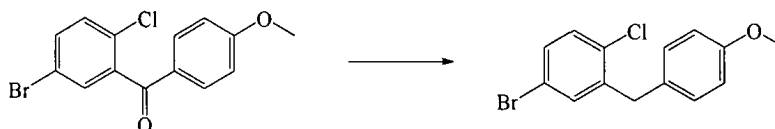
15 Se suspendió ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (270 g, 1,15 mol) en cloruro de metileno (270 ml). A la mezcla resultante se agregó *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y, a continuación, se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (288 ml, 3,46 mol) a 0°C. Después de completada la adición gota a gota, la mezcla se calentó 20°C y se dejó reaccionar durante 3 horas. La mezcla de reacción se volvió transparente, y la TLC (cromatografía de capa fina) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó mediante rotación a 30-35°C, para producir un producto, el cual se usó directamente en la siguiente reacción.

(2) Preparación de (5-bromo-2-clorofenil)(4-metoxifenil)metanona



25 Se suspendió tricloruro de aluminio anhidro (155 g, 1,16 mol) en cloruro de metileno (2050 ml) bajo una protección de nitrógeno. A la mezcla resultante se agregó anisól (125 ml, 1,15 mol) de una sola vez a -5°C. Después de agitación durante 20 minutos, a la mezcla se agregó gota a gota una solución de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo en cloruro de metileno (300 ml). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a -5°C durante 3 horas. La TLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se vertió ácido clorhídrico 2 N. La mezcla resultante se separó en una fase orgánica y una fase acosa. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturada, dos veces, y con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó mediante rotación para producir un sólido. Al sólido se agregó etanol (150 ml), y la mezcla resultante se lavó y se decantó durante 30 minutos y se filtró. La torta del filtro se secó en estufa, produciendo 265 g de un producto, con un rendimiento del 71%.

(3) Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxibencil)benceno



35 Se disolvió (5-bromo-2-clorofenil)(4-metoxifenil)metanona (265 g, 0,81 mol) en cloruro de metileno (515 ml) y acetonitrilo (1030 ml). A la mezcla resultante se agregó trietil silano (352 ml, 2,22 mol). A continuación, a la mezcla resultante se agregó gota a gota trifluoruro de boro-eterato de dietilo (273 ml, 2,22 mol) a 0°C bajo una protección de nitrógeno. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 2 horas. La TLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se agregó metil terc-butil éter (1,5 litros) y una solución de bicarbonato sódico saturada (1,5 litros). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de bi-

carbonato sódico saturada, cuatro veces, y con una solución de cloruro sódico saturada, una vez, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó mediante rotación para producir una sustancia aceitosa. A la sustancia aceitosa se agregó etanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y en un baño de hielo durante 30 minutos. Se separó una gran cantidad de sólido y se filtró. La torta del filtro se secó, produciendo

5 226 g de un producto, con un rendimiento del 89%.

(4) Preparación de 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol

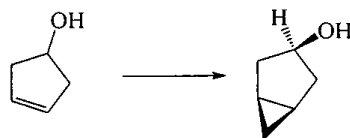


Se disolvió 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxibencil)benzeno (226 g, 0,73 mol) en cloruro de metileno (2240 ml) bajo una protección de nitrógeno, y protegido de la luz. A la mezcla resultante se agregó lentamente, gota a gota, una solución de tribromuro de boro (375 g, 1,42 mol) en cloruro de metileno (1416 ml) a -78°C. Después de completada la adición gota a gota, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se hizo reacción durante 2 horas. La TLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se agregó lentamente, gota a gota, agua en un baño hielo-agua. Se recogió la fase de cloruro de metileno. La fase acuosa residual se extrajo con cloruro de metileno (1 litro), dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua dos veces y con una solución de cloruro sódico saturada, una vez, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporaron mediante rotación, para producir 210 g de un producto, con un rendimiento del 97%.

10

15

(5) Preparación de (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol



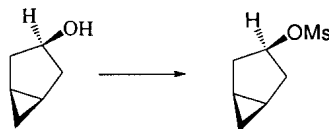
Se agregó dietil cinc (7,16 l, 7,14 mol), gota a gota, a cloruro de metileno (9 litros) a 0°C. Cuando desapareció el humo blanco después de completarse a la adición gota a gota, a la mezcla resultante se agregó lentamente, gota a gota, una solución de ácido trifluoroacético (816 g, 7,16 mol) en cloruro de metileno (1 litro). Después de completarse la adición gota a gota., la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla resultante se agregó, gota a gota, una solución de yoduro de metileno (1918 g, 7,14 mol) en cloruro de metileno (1 litro). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla resultante se agregó, gota a gota, una solución de ciclopent-3-en-1-ol (200 g, 2,38 mol) en cloruro de metileno (800 ml). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 30 minutos. La TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro sódico saturada. Después de agitación durante 10 minutos, la mezcla se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 litros), una vez. La fase orgánica se lavó con una solución de sulfito sódico saturada, con una solución de bicarbonato sódico saturada y con una solución de cloruro sódico saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó con una cromatografía de columna, para producir 112 g de un producto, con un rendimiento del 48%.

20

25

30

(6) Preparación de metanosulfonato de (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo

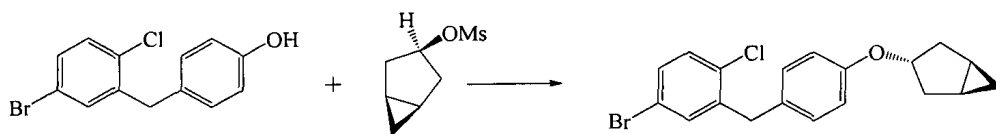


Se disolvió (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (112 g, 1,14 mol) en cloruro de metileno (1250 ml) en un baño de hielo-agua. A la mezcla resultante se agregó trietilamina (174 g, 1,69 mol) y, a continuación, se agregó lentamente, gota a gota, cloruro de metilsulfonilo (197 g, 1,72 mol). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 30 minutos a 0°C. La TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se lavó con un ácido clorhídrico diluido, una sola vez, con agua, dos veces y , a continuación con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó mediante rotación, para producir 138 g de un producto, con un rendimiento del 68%.

35

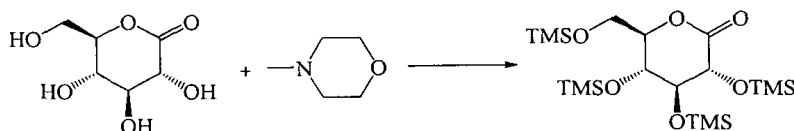
40

(7) Preparación de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-(5-bromo-2-clorobencil)feniloxi)biciclo[3.1.0]hexano



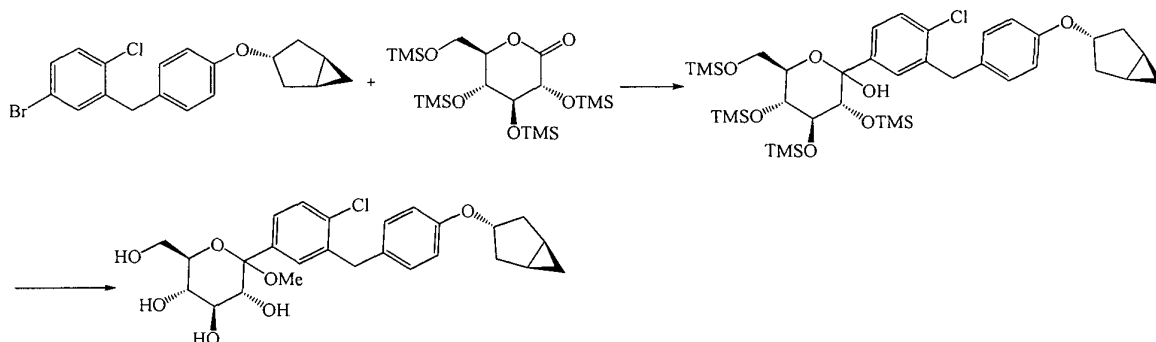
Se disolvió metanosulfonato de (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo (138 g, 0,78 mol) en *N*-metilpirrolidona (2,1 litros). A la mezcla resultante se agregó 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol (210 g, 0,71 mol), carbonato de cesio (462 g, 1,42 mol) y cloruro de benciltriethylamonio (5,46 g, 24 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se calentó hasta 50°C, y se dejó reaccionar durante una noche. La TLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se agregó agua. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con una solución mezclada de éter de petróleo y metil terc-butil éter (éter de petróleo:metil terc-butil éter = 1:1), dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de bicarbonato sódico saturada, dos veces, y con una solución de cloruro sódico saturada, dos veces, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporaron mediante rotación. El residuo se purificó con una cromatografía de columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1), para producir 135 g de un producto, con un rendimiento del 50%. Fórmula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrClO; P.mol.:377,71. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28-7,21 (m, 3H), 7,07-7,05 (d, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H), 0,47-0,44 (m, 1H), 0,07-0,02 (m, 1H).

(8) Preparación de (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tri((trimetilsilil)oxi)-6-(((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona



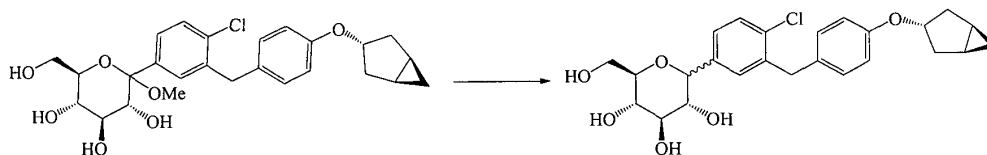
Se suspendió (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (85 g, 0,47 mol) en THF (tetrahidrofurano) (932 ml). A la mezcla resultante se agregó *N*-metilmorfolina (405 ml, 4,78 mol). A continuación, la mezcla resultante se enfrió a -5°C bajo una protección de nitrógeno, y se agregó, gota a gota, a la misma TMSCl (cloruro de trimetilsilano) (360 ml, 4,78 mol). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 35°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla se agitó durante una noche mientras la temperatura se mantenía a 25°C. La TLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se agregó tolueno (200 ml) y se agregó, gota a gota, agua (1 litro) en un baño de hielo-agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con fosfato diácido sódico una vez, con agua una vez, y con solución de cloruro sódico saturado una vez, se secó y se concentró, para producir 218 g de un producto, con un rendimiento del 100%.

(9) Preparación de (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metiloxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



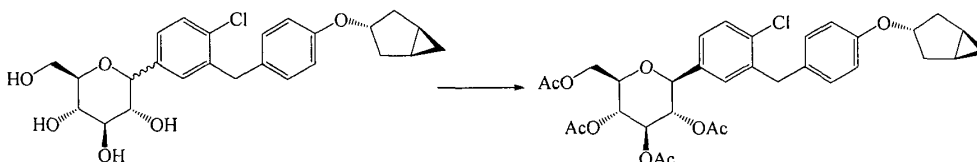
Se disolvió (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-(5-bromo-2-clorobencil)feniloxi)biciclo[3.1.0]hexano (135 g, 0,358 mol) en tetrahidrofurano (813 ml) y tolueno (813 ml) bajo una protección de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a -78°C, y se agregó, gota a gota, *n*-butil litio (194 ml, 0,465 mol) a la misma. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se succionó con un inyector y, a continuación, se inyectó a una solución de (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tri((trimetilsilil)oxi)-6-(((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (218 g, 0,47 mol) en tolueno (950 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, y a ella se agregó una solución de ácido metilsulfónico (44,9 ml, 2,15 mol) en metanol (1,2 litros). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente, y se dejó reaccionar durante una noche. La TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada, y se extrajo con acetato de etilo (2 litros). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó mediante rotación, para producir 173 g de un producto, con un rendimiento del 98%.

(10) Preparación de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metiloxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



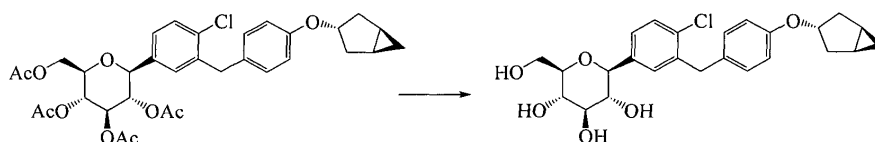
Se disolvieron (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroxi-metil)-2-metiloxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (173 g, 0,352 mol) y trietil silano (180 ml, 1,05 mol) en cloruro de metileno (2 litros) a -78°C en una protección de nitrógeno. A la mezcla resultante se agregó lentamente, gota a gota, trifluoruro dietil etearato (134 ml, 1,05 ml). Después completada la adición gota a gota, la mezcla se dejó reaccionar a -78°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 1 hora. La HPLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de bicarbonato sódico saturada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1 litro). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó mediante rotación, para producir 143 g de un producto, con un rendimiento del 88%.

(11) Preparación de triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo



Se disolvió (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metiloxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (143 g, 0,311 mol) en cloruro de metileno (720 ml). A la mezcla resultante se agregaron piridina (252 ml, 3,11 mol) y DMAP (4-dimetilaminopiridina) (1,9 g, 15,6 mol) y, a continuación, se agregó, gota a gota, anhídrido acético (292 ml, 3,11 mol) en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se interrumpió con agua, y se extrajo con acetato de etilo (1,5 litros). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido tres veces, con una solución de bicarbonato sódico saturada una vez, con agua, y con una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó mediante rotación. El residuo se cristalizó con etanol, para producir 81 g de un producto, con un rendimiento del 42%.

(12) Preparación de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metiloxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol

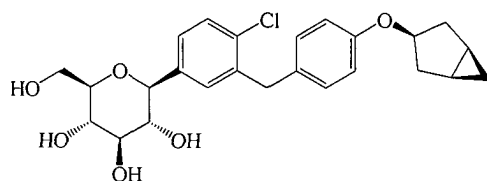


Se disolvió triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (81 g, 0,129 mol) en un disolvente mezclado de tetrahidrofurano (313 ml), metanol (420 ml) y agua (156 ml). A la mezcla resultante se agregó hidróxido de litio monohidrato (6,32 g, 150 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó de la mezcla de reacción mediante evaporación rotatoria. La mezcla de reacción residual se disolvió en acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro sódico saturada acuosa, con una solución de KHSO<sub>4</sub> acuosa, y con agua dos veces, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se evaporó mediante rotación. El residuo se purificó con cromatografía preparativa de fase inversa de C18, para producir 54,2 g de un producto final con un rendimiento del 91%.

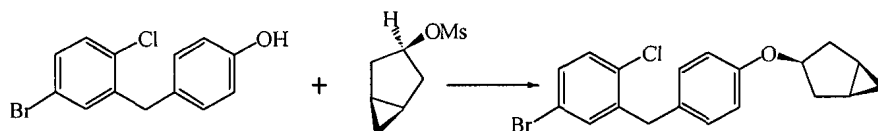
Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub>; P.mol.: 460,95. LC-MS (m/z): 478,3 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ: 7,35-7,26 (m, 3H), 7,08-7,06 (d, 2H), 6,76-6,74 (d, 2H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,89-3,88 (d, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 2H), 0,43-0,42 (m, 1H), 0,11-0,10 (m, 1H).

**Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia): Preparación de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-cloro-fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (Fórmula III)**



(1) Preparación de (1R,3r,5S)-3-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano

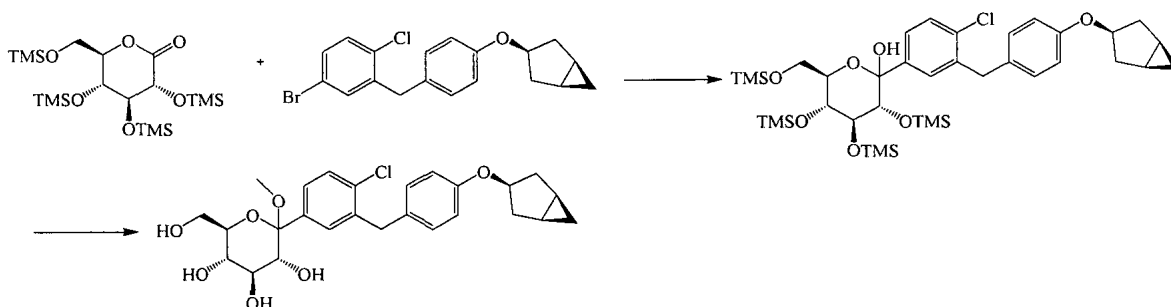


5 Se disolvió 4-(5-bromo-2-clorobencil)fenol (preparado de acuerdo con las etapas (1)-(4) del Ejemplo 1) (29,7 g, 0,10 mol) en tolueno (450 ml). A la mezcla resultante se agregó sucesivamente hidróxido sódico (8 g, 0,20 mol), agua (27 ml), metanosulfonato de (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo (preparado de acuerdo con las etapas (5)-(6) del Ejemplo 1) (17,6 g, 0,10 mol), y cloruro de benciltriethylamonio (1,05 g, 4,61 mol). La mezcla se dejó reaccionar a 70°C durante 2 horas. La TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se secó, y el disolvente se recogió mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1), para producir 10,1 g de un producto con un rendimiento del 27%.

Fórmula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrClO; P.mol.: 377,71.

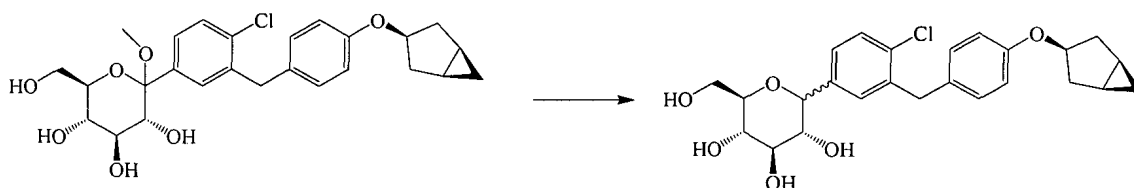
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28-7,21 (m, 3H), 7,07-7,05 (d, 2H), 6,76-6,72 (d, 2H), 4,79-4,76 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 1H), 0,51-0,46 (m, 1H).

15 (2) Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol



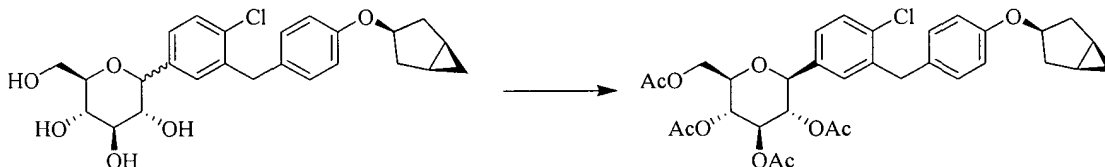
20 Se disolvió (1R,3r,5S)-3-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano (1,5 g, 3,97 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla resultante se enfrió a -78°C bajo una protección de nitrógeno. A la mezcla se agregó, gota a gota, n-butil litio (2 ml, 4,8 mmol). Después de completar la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. A la mezcla se agregó, gota a gota, una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tri(trimetilsilil)oxi)-6-(((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (3,0 g, 6,4 mmol) en tolueno (25 ml). La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a -78°C. A continuación, a la mezcla de reacción se agregó una solución de ácido metanosulfónico (3,8 g, 39,6 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar durante 0,5 horas mientras la temperatura se mantenía a -78°C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada acuosa (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo una presión reducida para eliminar el disolvente y producir 1,5 g de un producto con un rendimiento de 77%.

30 (3) Preparación de (3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol



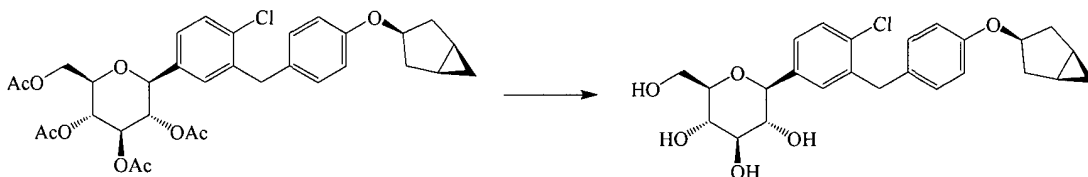
Se disolvió (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroxi-metil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (1,4 g, 2,86 mmol) en una solución mezclada de cloruro de metileno (40 ml) y acetonitrilo (40 ml). A la mezcla resultante se agregó trietil silano (1,0 g, 8,6 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, y se agregó, gota a gota a la misma, trifluoruro de boro-eterato de dietilo (1,2 g, 8,4 mmol). Después de completada la reacción, la mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución de bicarbonato sódico saturada acuosa (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo una presión reducida para eliminar el disolvente y producir 1,0 g de un producto bruto con un rendimiento de 76%.

- 5
- 10 (4) Preparación de triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo



Se disolvió (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroxi-metil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (1,0 g, 2,2 mmol) en cloruro de metileno (40 ml). A la mezcla resultante se agregó piridina (1,76 ml) y DMAP (13 mg), y se agregó, gota a gota, anhídrido acético (2,07 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se interrumpió con agua (10 ml), y se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se purificaron mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1), para producir 400 mg de un producto con un rendimiento del 29%.

- 15
- 20 (5) Preparación de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-cloro-fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo

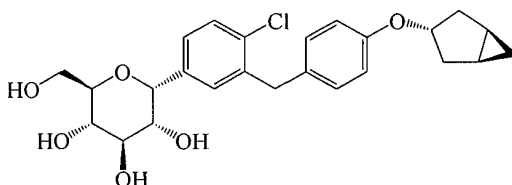


Se disolvió triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (400 mg, 0,64 mmol) en un disolvente mezclado de tetrahidrofurano (5 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml). A la mezcla resultante se agregó hidróxido de litio monohidrato (107,5 mg, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC indicó que la reacción se había completado. El disolvente se recogió mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 10:1), para producir 200 mg de un producto con un rendimiento del 68%.

- 25
- 30 Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub> P.mol.: 460,95.

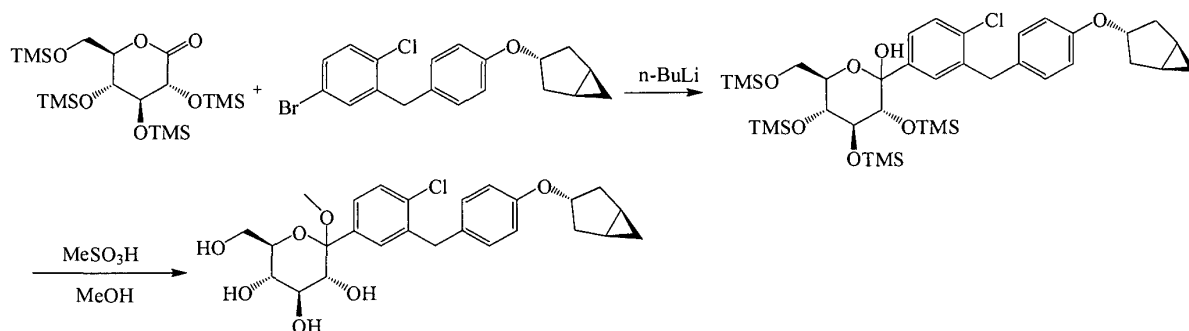
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ: 7,23-7,38 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,94-4,05 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 1,26-1,41 (m, 2H), 0,52-0,60 (m, 1H), 0,39-0,50 (m, 1H).

- 35 **Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia): Preparación de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (Fórmula IV)**



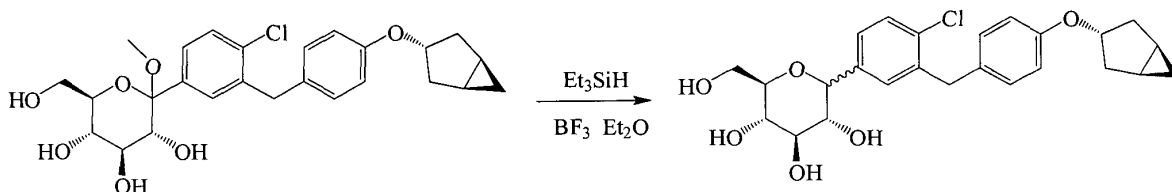
- (1) Preparación de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo





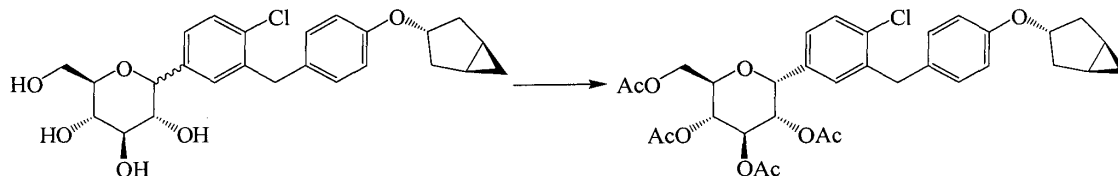
Se disolvió (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-(5-bromo-2-clorobencil)fenil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano (5 g, 13,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla resultante se enfrió a -78°C bajo una protección de nitrógeno. A la mezcla se agregó, gota a gota, n-BuLi (6,7 ml, 15,8 mmol). Después de completar la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. A la mezcla se agregó, gota a gota, una solución de (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tri(trimetilsilil)oxi)-6-(((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (10 g, 21,4 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 1 hora mientras la temperatura se mantuvo a -78°C. A continuación, a la mezcla de reacción se agregó una solución de ácido metanosulfónico (12,7 g, 132 mmol) en metanol (60 ml). La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 18 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada acuosa (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo una presión reducida para eliminar el disolvente y producir 4,5 g de un producto con un rendimiento de 69%.

(2) Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



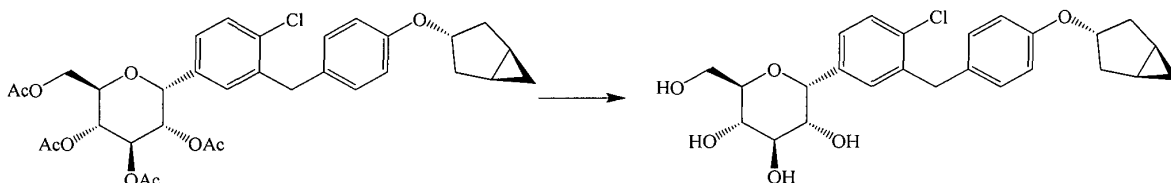
Se disolvió (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (4 g, 8,16 mmol) en una solución mezclada de cloruro de metileno (30 ml) y acetonitrilo (30 ml). A la mezcla resultante se agregó trietil silano (2,86 g, 24,6 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, y se agregó, gota a gota a la misma, trifluoruro de boro-eterato de dietilo (3,43 g, 24,2 mmol). Después de completada la reacción, la mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución de bicarbonato sódico saturada acuosa (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo una presión reducida para eliminar el disolvente. El producto bruto resultante se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 10:1), para producir 2 mg de un producto con un rendimiento del 53%.

(3) Preparación de triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo



Se disolvió (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (1,0 g, 2,17 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). A la mezcla resultante se agregó *N,N*-diisopropilamina (2,8 g, 21,7 mmol), anhídrido acético (2,2 g, 21,7 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (25 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con ácido clorhídrico 1 N (15 ml) y se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo una presión reducida para eliminar el disolvente. El producto bruto resultante se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1), para producir 0,55 g de un producto con un rendimiento del 40%.

- (4) Preparación de (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-cloro-fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triolo

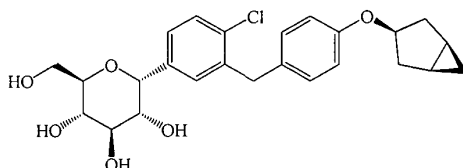


5 Se disolvió triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triolo (0,55 g, 0,87 mmol) en un disolvente mezclado de agua, metanol y tetrahidrofurano (25 ml, 2:2:1). A la mezcla resultante se agregó hidróxido de litio monohidrato (0,37 g, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se recogió mediante evaporación rotatoria. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró bajo una presión reducida para eliminar el disolvente. El producto bruto resultante se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 10:1), para producir 0,27 mg de un producto final con un rendimiento del 67,5%.

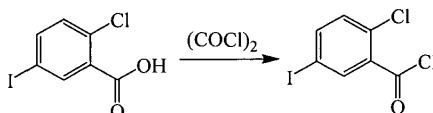
Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub> P.mol.: 460,95.

15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ: 7,21-7,31 (m, 3H), 6,93-7,09 (m, 2H), 6,74-6,79 (m, 2H), 4,53-4,63 (m, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 3,89-4,11 (m, 5H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,43 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).

**Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia): Preparación de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triolo (Fórmula V)**

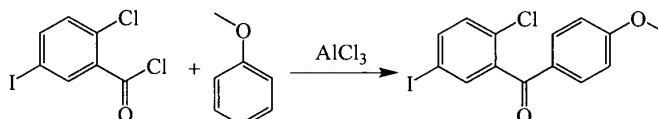


- (1) Preparación de cloruro de 2-cloro-5-yodobenzoilo



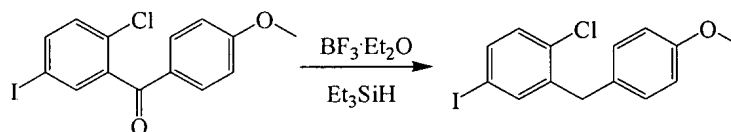
20 Se suspendió ácido 2-bromo-5-yodobenzoico (10,0 g, 35,5 mmol) en cloruro de metileno (200 ml). A la mezcla resultante se agregó *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml) y, a continuación, se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (11,3 g, 89,0 mmol) a 0°C. Después de completada la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La solución transparente resultante se evaporó mediante rotación para eliminar el disolvente y para producir 10,7 g de un producto, con un rendimiento del 100%, el cual se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

- (2) Preparación de (2-cloro-5-yodofenil)(4-metoxifenil)metanona



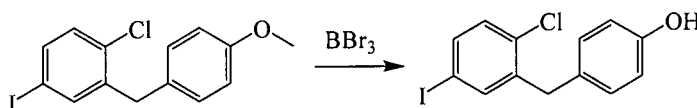
30 Se disolvió cloruro de 2-cloro-5-yodobenzoilo (10,7 g, 35,5 mmol) en cloruro de metileno (200 ml). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-agua. A la mezcla se agregó tricloruro de aluminio (10,4 g, 78,2 mmol) y, a continuación, se agregó, gota a gota, una solución de anisol (4,2 g, 38,9 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). Después de completar la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se interrumpió. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 3 mol/litro. La mezcla resultante se separó en una fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (120 ml x2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 0-1:100) para producir 12,0 g de un producto, con un rendimiento del 91%.

## (3) Preparación de 1-cloro-4-yodo-2-(4-metoxibencil)benceno



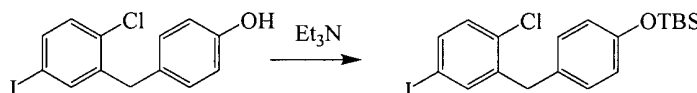
Se disolvieron (2-cloro-5-yodofenil)(4-metoxifenil)metanona (12,0 g, 32,2 mmol) y trietil silano (9,86 g, 84,8 mmol) en acetonitrilo (200 ml). A la mezcla resultante se agregó complejo de trifluoruro de boro-eterato de dietilo (13,7 g, 96,5 mmol) a 0°C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó a 70°C, y se agitó durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada, y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó con una cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 0-1:100), para producir 10,0 g de un producto, con un rendimiento del 87%.

## (4) Preparación de 4-(2-cloro-5-yodobencil)fenol



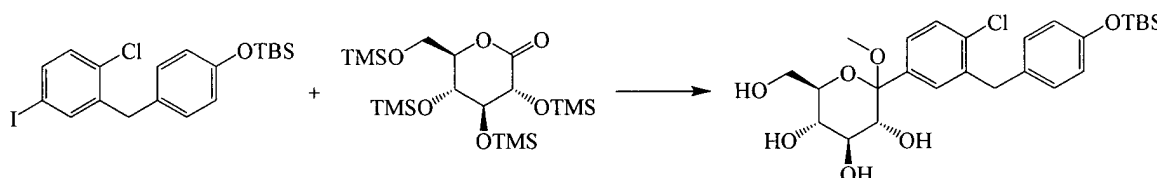
Se disolvió 1-cloro-4-yodo-2-(4-metoxibencil)benceno (10,0 g, 27,9 mmol) en cloruro de metileno (150 ml). A la mezcla resultante se agregó, gota a gota, tribromuro de boro (21 g, 83,7 mmol) bajo enfriamiento en un baño de hielo-agua. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada, se separó en una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (150 ml x2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 0-1:20) para producir 8,5 g de un producto, con un rendimiento del 88%.

## (5) Preparación de (4-(2-cloro-5-yodobencil)feniloxi)terc-butildimetilsilano



Se disolvió 4-(2-cloro-5-yodobencil)fenol (8,5 g, 24,7 mmol) y trietilamina (5,0 g, 49,5 mmol) en cloruro de metileno (200 ml). A la mezcla resultante se agregó cloruro de terc-butildimetilsilano (5,6 g, 37,1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (305 mg, 2,5 mmol) a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. A la mezcla se agregó agua (100 ml). La mezcla resultante se separó en una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 0-1:100) para producir 10,0 g de un producto, con un rendimiento del 88%.

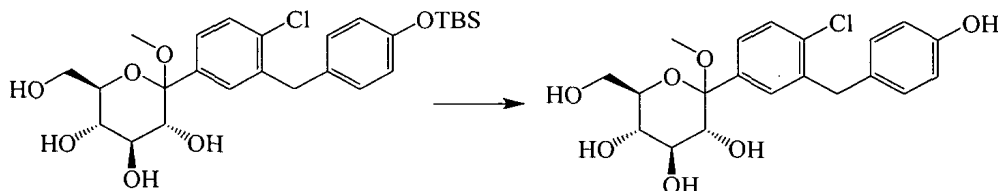
## (6) Preparación de (3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Una solución de (4-(2-cloro-5-yodobencil)feniloxi)terc-butildimetilsilano (10,0 g, 21,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) y tolueno (80 ml) se enfrió a -78°C. A la solución se agregó lentamente, gota a gota, una solución de *n*-butil litio en *n*-hexano (2,4 mol/litro, 13,6 ml, 32,6 mmol). La mezcla resultante se dejó reaccionar a -78°C durante 2 horas y, a continuación, se calentó a -60°C. A la mezcla de reacción se agregó una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tritrimetilsililoxi)-6-(((trimetilsilil)oximetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (15,3 g, 32,7 mmol) en tolueno (60 ml) en una sola vez. La mezcla resultante se dejó reaccionar a -60°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó, gota a gota, una solución de ácido metanosulfónico (14,6 g, 152,1 mmol) en metanol (50 ml). Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se dejó reaccionar bajo agitación a temperatura ambiente durante 17

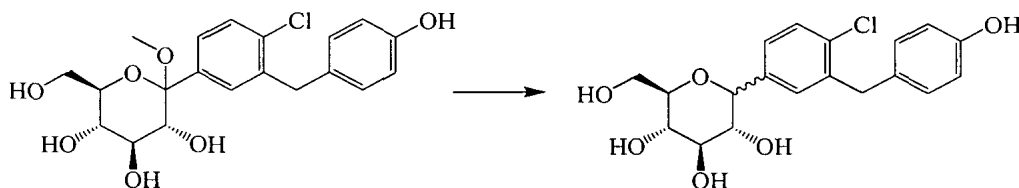
horas. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada, y se separó en una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida, para producir 9,0 g de un producto bruto, el cual se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

- 5 (7) Preparación de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



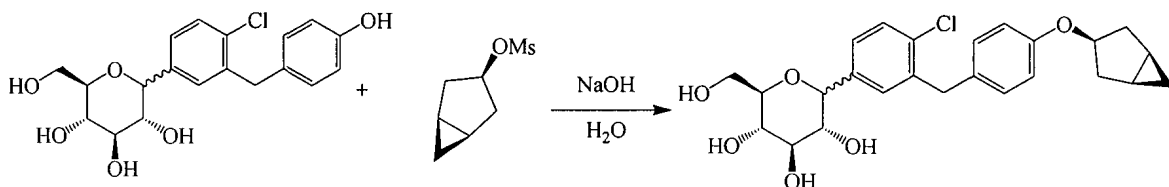
- 10 El (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol bruto (9,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml). A la solución resultante se agregó fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (22,7 g, 70 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y concentró bajo una presión reducida. A la mezcla se agregaron acetato de etilo (400 ml) y agua (200 ml). La mezcla resultante se separó en una fase acuosa y una fase orgánica. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (200 ml x3) y una solución de cloruro sódico saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo una presión reducida, para producir 6,5 g de un producto bruto, el cual se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

- 15 (8) Preparación de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



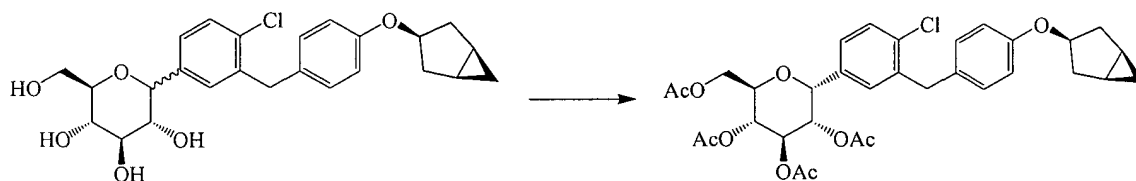
- 20 El (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol bruto (6,5 g) y trietil silano (4,03 g, 34,7 mmol) se disolvieron en un disolvente mezclado de cloruro de metileno (100 ml) y acetonitrilo (100 ml). A la mezcla resultante se agregó, gota a gota, complejo de trifluoruro de boro-eterato de dietilo (5,6 g, 39,5 mmol) a 0°C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se interrumpió con una solución de bicarbonato sódico saturada, y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 0-1:15), para producir 3,8 g de un producto, con un rendimiento del 48% (tres etapas en total).

- 25 (9) Preparación de (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



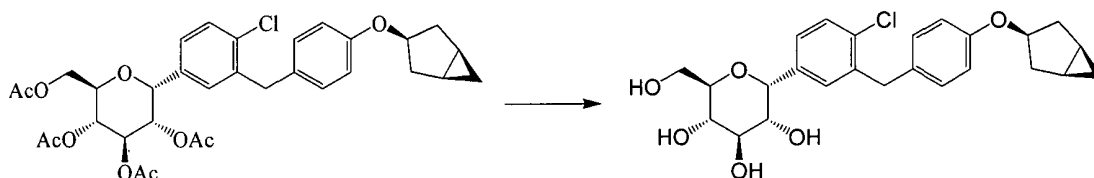
- 30 Se suspendieron (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(4-cloro-3-(4-(hidroxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol (3,8 g, 10 mmol) y metanosulfonato de (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo (3,5 g, 20 mmol) en tolueno (100 ml) y agua (10 ml). A la suspensión resultante se agregaron sucesivamente NaOH (1,0 g, 25 mmol) y cloruro de bencil trietilamonio (114 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó agua (50 ml). La mezcla resultante se separó en una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida, para producir 5,0 g de un producto bruto, el cual se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

- 35 (10) Preparación de triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo



5 El (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol bruto (5,0 g) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml). A la mezcla resultante se agregó piridina (7,9 g, 100 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (122 mg, 1 mmol) y, a continuación, se agregó anhídrido acético (10,2 g, 100 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A la mezcla se agregó agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 1 mol/litro (150 ml x 3), una solución de bicarbonato sódico saturada (150 ml) y una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 0-1:4), para producir 350 mg de un producto, con un rendimiento del 5,6% (dos etapas en total).

10 (11) Preparación de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triol



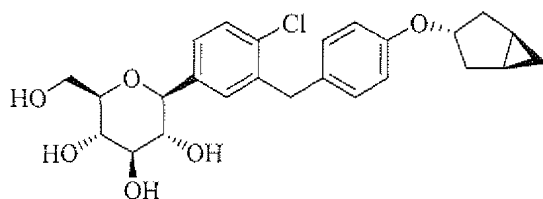
15 Se disolvió triacetato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)encil)-4-clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triilo (350 mg, 0,56 mmol) en un disolvente mezclado de agua, metanol y tetrahidrofurano (1:2:2, 25 ml). A la mezcla resultante se agregó LiOH·H<sub>2</sub>O (118 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. Al concentrado resultante se agregó agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo una presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante una columna de cromatografía de gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 0-1:15), para producir 140 mg de un producto con un rendimiento del 54,7%.

Fórmula: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub> P.mol.: 460,95.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ: 7,29-7,31 (m, 3H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,68-6,71 (m, 2H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 4H), 3,92-3,93 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 2,16-2,21 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,24-1,34 (m, 2H), 0,54-0,56 (m, 1H), 0,39-0,49 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (II) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:



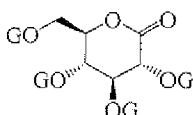
(II),

5 que es (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)bencil)-4-clorofenil)-6-(hidroxi-metil)tetra-

2. Un procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende las etapas siguientes:

10 un compuesto de fórmula b se disuelve en un disolvente orgánico; a la mezcla resultante se agrega un compuesto de fórmula a; y, a continuación, la mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura entre 0°C y 70°C para producir un compuesto de fórmula c;

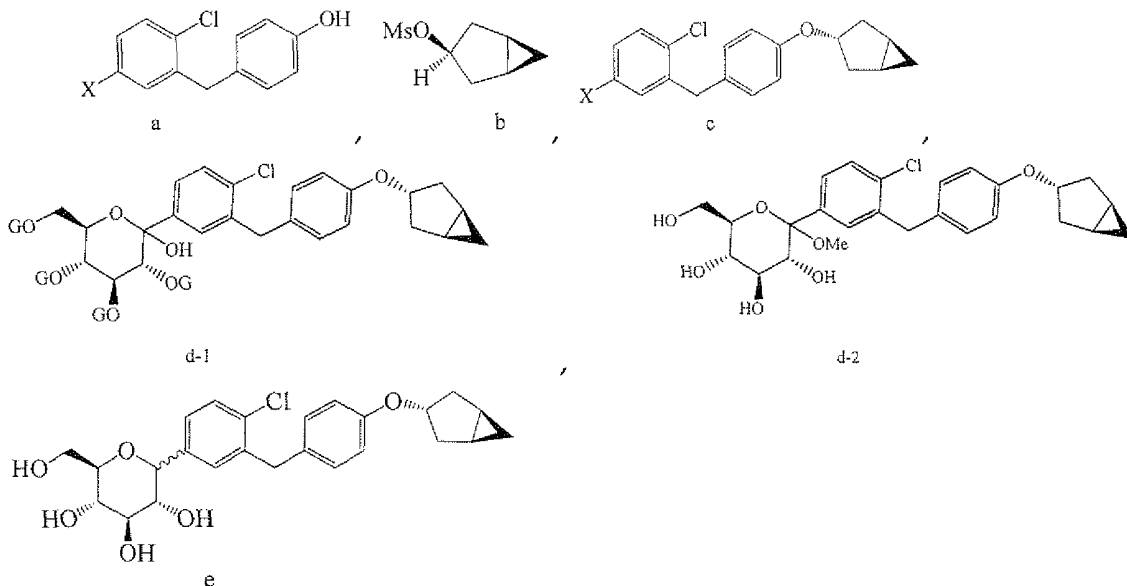
el compuesto de fórmula c se hace reaccionar con



para producir un compuesto de fórmula d-1, el cual se desprotege para producir un compuesto de fórmula d-2;

15 el compuesto de fórmula d-2 se hace reaccionar a una temperatura de entre -78°C y 30°C para producir un compuesto de fórmula e; y

el compuesto de fórmula e se purifica para producir el compuesto representado por la fórmula (II),



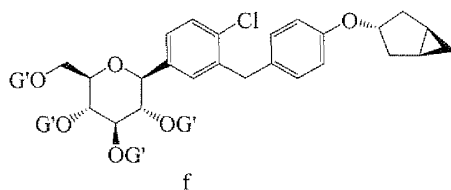
en las que X representa fluor, cloro, bromo o yodo,

20 G representa un grupo de protección hidroxilo, seleccionado entre trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, pivaloilo, alilo, metoximetilo, benciloximetilo y trimetilsililetilo; preferiblemente, dicha G es trimetilsililo.

3. El procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho disolvente está seleccionado entre *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y acetonitrilo, preferiblemente *N*-metilpirrolidona.

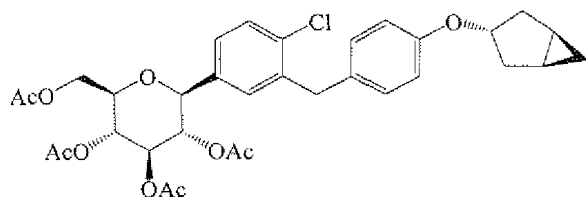
5 4. El procedimiento de preparación del compuesto representado por la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula e se purifica para producir el compuesto representado por la fórmula (II), mediante las etapas siguientes:

el compuesto de fórmula e se somete a una reacción de protección hidroxilo, para producir un compuesto de fórmula f; y el compuesto de fórmula f se somete a una reacción de desprotección para producir el compuesto representado por la fórmula (II),

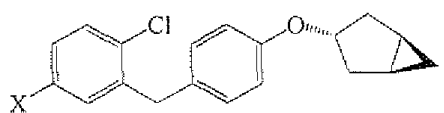


10 en la que G' representa un grupo de protección hidroxilo, seleccionado entre acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, pivaloilo, alilo, metoximetilo, benciloximetilo, trimetilsilietilo, propionilo, isobutirilo, benzoilo; preferiblemente, dicho G' está seleccionado entre acetilo, pivaloilo, propionilo, isobutirilo y benzoilo.

15 5. Un compuesto intermedio para el compuesto representado por la fórmula (II), en el que dicho compuesto intermedio es



6. Un compuesto intermedio para el compuesto representado por la fórmula (II), en el que dicho compuesto intermedio es



20 en la que X representa bromo o yodo.

7. Una composición farmacéutica, la cual contiene el compuesto representado por la fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más vehículos y/o diluyentes aceptables farmacéuticamente, y que se presenta en cualquier forma de dosificación aceptable farmacéuticamente.

25 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, la cual contiene además uno o más agentes hipoglucémicos, en la que dicho agente hipoglucémico está seleccionado entre sitagliptina fosfato, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina benzoato, linagliptina, teneligliptina, gemigliptina, meltformina, fenformina, exenatida y liraglutida.

30 9. El compuesto representado por la fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, como inhibidor del co-transportador de glucosa sódica para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus (incluyendo la diabetes mellitus dependiente de la insulina y la diabetes mellitus no dependiente de la insulina) o enfermedades asociadas con la diabetes (incluyendo la enfermedad de resistencia a la insulina y obesidad).