

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 605 886**

51) Int. Cl.:

C07D 493/08 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
C07H 15/04 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2014 PCT/CN2014/087587**
 87) Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15043511**
 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2014 E 14847239 (2)**
 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2895490**

54) Título: **Derivados de glucopiranosilo y sus usos en medicina**

30) Prioridad:

27.09.2013 CN 201310450401

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

16.03.2017

73) Titular/es:

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN

72) Inventor/es:

WEI, YONGGANG;
WEN, JIAPING;
ZHU, GUOZHI;
LU, YONGHUA;
WANG, HERAN;
WANG, YINCAI;
YUAN, MINGYUN;
GU, ZHENG;
WU, WUYONG;
KANG, PANPAN;
ZHANG, ZONGYUAN;
CHEN, GANG y
TANG, PENGCHO

74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 605 886 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 glucopiranosilo y sus usos en medicina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de glucopiranosilo como inhibidores de los covectores de glucosa dependientes de sodio (SGLT), o a procesos de preparación de los mismos, y a usos farmacéuticos de los mismos, especialmente derivados de glucopiranosil representados por la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o
10 todos los estereoisómeros de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados y a sus usos para tratar la diabetes y las enfermedades relacionadas con la diabetes.

Antecedentes de la invención

15 La diabetes mellitus es una enfermedad crónica común, caracterizada por hiperglucemia. La aparición de la diabetes se asocia con la resistencia a la insulina en el tejido periférico, a la reducción de insulina *in vivo* y al aumento de la glucogenolisis en el hígado. Cuando la enfermedad no puede controlarse de manera eficaz mediante la dieta y ejercicio, se necesitan insulina o fármacos hipoglucémicos orales para su tratamiento. Actualmente, los fármacos hipoglucémicos comprenden biguanidas, sulfonilureas, sensibilizantes a la insulina, glinidas, inhibidores de
20 α -glucosidasa e inhibidores de DPP-IV, etc. Sin embargo, estos fármacos hipoglucémicos actuales tienen inconvenientes. Las biguanidas pueden provocar acidosis láctica. Las sulfonilureas pueden dar como resultado una hipoglucemia grave. Los sensibilizantes a la insulina pueden provocar edema, insuficiencia cardíaca y aumento de peso. Los inhibidores de α -glucosidasa pueden provocar hinchazón abdominal y diarrea. Los inhibidores de DPP-IV necesitan combinarse con metformina para lograr el efecto de hipoglucemia deseado. Por lo tanto, existe una
25 necesidad urgente de desarrollar nuevos agentes hipoglucémicos más seguros y más eficaces.

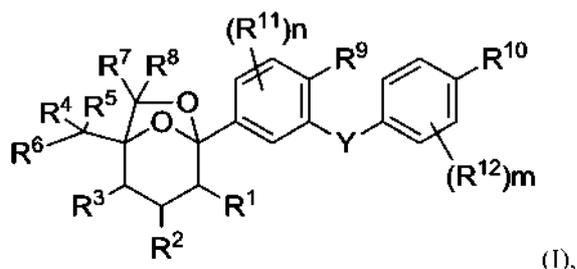
Investigando, se ha descubierto que las proteínas transportadoras de glucosa son una clase de proteínas transportadoras incluidas en la membrana plasmática para transportar glucosa. La glucosa, por virtud de la proteína
30 vectora de glucosa, tiene que atravesar la estructura de bicapa de las membranas celulares. Las proteínas transportadoras de glucosa se dividen en dos categorías. La primera categoría incluye vectores de glucosa dependientes de sodio (SGLT), y la otra categoría incluye vectores de glucosa (GLUT). Los dos miembros principales de la familia de SGLT son SGLT-1 y SGLT-2. SGLT-1 se distribuye principalmente en el intestino delgado, el riñón, el corazón y las vías respiratorias, se expresa predominantemente en el borde estriado intestinal y en el segmento S3 distal del túbulo proximal renal, y se expresa poco en el corazón y las vías respiratorias, y transporta glucosa y galactosa con una relación de sodio a glucosa de 2:1. Por su parte, SGLT-2 se distribuye principalmente en el riñón, se
35 expresa predominantemente en el segmento S1 del túbulo renal proximal, y transporta glucosa con una relación de sodio a glucosa de 1:1. En los cuerpos biológicos, la glucosa se transporta por SGLT mediante transporte activo frente a un gradiente de concentración con consumo de energía simultáneo. Aunque la glucosa se transporta por las GLUT mediante difusión facilitada a lo largo de un gradiente de concentración sin consumo de energía en el proceso de
40 transporte. Las investigaciones indican que la glucosa en plasma se filtra normalmente en los glomérulos renales en los que se transporta por parte de SGLT-2 de manera activa un 90% de la glucosa en el segmento S1 temprano del túbulo renal a las células epiteliales y se transporta por parte de SGLT-1 de manera activa un 10% de la glucosa en el segmento S3 distal del túbulo renal, y después se transforma a la red capilar periférica por GLUT de la membrana basal epitelial, logrando la reabsorción de la glucosa por los túbulos renales. Por tanto, los SGLT son la primera etapa
45 en la regulación del metabolismo de la glucosa en las células, y una diana ideal para tratar de manera eficaz la diabetes. Investigando, se ha descubierto que los pacientes con disfunción de SGLT-2 podrían excretar grandes cantidades de glucosa en orina. Esto proporciona la base fáctica para tratar la diabetes mediante la reducción de la captación de glucosa mediante la inhibición de la actividad de SGLT-2. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la proteína vectora SGLT podría bloquear la reabsorción de la glucosa en los túbulos renales y aumentar la excreción de
50 glucosa en orina para normalizar la concentración plasmática de glucosa y controlar adicionalmente la diabetes y las complicaciones diabéticas. La inhibición de las SGLT podría no tener influencia en el mecanismo anti-regulador normal de la glucosa, que puede causar riesgo de hipoglucemia. Mientras tanto, la reducción de la glucosa en sangre mediante un aumento de la excreción renal de glucosa podría promover la pérdida de peso en pacientes obesos. También se ha descubierto mediante investigaciones que el mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT es
55 independiente de la disfunción de las células β pancreáticas o del grado de resistencia a la insulina. Por lo tanto, la eficacia de los inhibidores de SGLT no se reducirá con una resistencia grave a la insulina o una insuficiencia de las células β . Los inhibidores de SGLT podrían usarse solos o en combinación con otros agentes hipoglucémicos. Por lo tanto, los inhibidores de SGLT son agentes hipoglucémicos nuevos e ideales.

60 Además, también se ha descubierto mediante investigación que pueden usarse inhibidores de SGLT para tratar las complicaciones relacionadas con la diabetes, tales como retinopatía, neuropatía, enfermedad renal, resistencia a la insulina causada por un trastorno metabólico de la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, obesidad, y así sucesivamente. Mientras tanto, los inhibidores de SGLT se han usado en combinación con regímenes de tratamiento
65 actuales, tales como sulfonamidas, tiazolidindiona, metformina, e insulina, etc., que pueden reducir la dosis sin tener impacto en la eficacia de la medicina, y de este modo evitar o reducir los efectos secundarios, y mejorar el cumplimiento por parte del paciente.

En resumen, los inhibidores de SGLT, en particular los inhibidores de la proteína SGLT-2, tienen buenas perspectivas como nuevos fármacos antidiabéticos.

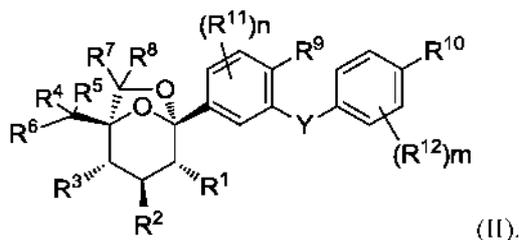
Sumario de la invención

5 En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



10 en la que cada uno de R¹, R² y R³ es -OH;
 en la que R⁶ es -OR^{6a} o -OC(=O)R^{6b}; y
 R⁴ es independientemente -H, alquilo, alquilamino, alquinilo, alquenilo o ciano, y en el que, opcionalmente cada
 15 uno de alquilo, alquilamino, alquinilo y alquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi, mercapto, alquilamino y
 trifluorometilo; y
 R⁵ es independientemente alquilo, alquilamino, alquinilo, alquenilo, o ciano, y en el que, opcionalmente cada uno
 20 de alquilo, alquilamino, alquinilo, and alquenilo, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi, mercapto, alquilamino y
 trifluorometilo, o
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A, en el que el anillo A es un anillo de
 3 a 8 miembros, saturado o insaturado, y en el que el anillo A opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos
 25 atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en el que el anillo A está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I; o
 en la que R⁴ es -H; y
 R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo B, en el que el anillo B es un anillo de
 3 a 8 miembros, saturado o insaturado, y en el que el anillo B opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos
 30 atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en el que el anillo B está
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I;
 en la que R^{6a} es -H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, y en el que
 opcionalmente cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo está
 35 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano,
 amino, alquinilo, alquenilo, carboxi, mercapto, trifluorometilo, -SR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴,
 -OC(=O)OR¹⁴, -NHC(=O)R¹⁴, -S(=O)₂R¹⁴ y -S(=O)R¹⁴;
 en la que R^{6b} es alquilo, alcoxi, arilalcoxi o heteroarilalcoxi, y en el que cada uno de alcoxi, arilalcoxi o
 heteroarilalcoxi está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br,
 -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi y mercapto;
 en la que R⁷ es -H, alquilo, alquilamino, alquinilo o alquenilo;
 40 en la que R⁸ es -H, alquilamino, alquinilo o alquenilo;
 en la que R⁹ es -H, -F, -Cl, -Br, -I o alquilo C₁₋₆;
 en la que R¹⁰ es alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;
 en la que Y es metileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 independientemente entre -H, -F, -Cl, -Br y hidroxilo;
 45 en la que cada R¹¹ es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I o alcoxi C₁₋₆;
 en la que n es 1, 2 o 3;
 en la que cada R¹² es independientemente -H, -F, -Cl o -I;
 en la que m es 1, 2, 3 o 4; y
 en la que cada R¹⁴ es independientemente -H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, y en el que cada
 50 uno de alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, amino, ciano, alquilo, alcoxi, alquilamino,
 hidroxialquilo, cicloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, trifluorometilo, carboxi y -C(=O)O-alquilo.

55 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (II), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que R^4 es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} o ciano, y en el que cada uno de alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} y alquenilo C_{2-4} , está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , carboxi, mercapto y alquilamino C_{1-2} ;

R^5 es independientemente alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , o ciano, y en el que cada uno de alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , y alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , carboxi, mercapto, y alquilamino C_{1-2} , o R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A, en el que el anillo A es un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, y en el que el anillo A opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I.

En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento es un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que R^4 es independientemente -H, metilo, etilo, propilo, alilo, ciano, aminometilo, metilamino, metilaminometilo, dimetilaminometilo, etilamino, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, hidroximetilo o clorometilo;

R^5 es independientemente metilo, etilo, propilo, alilo, ciano, aminometilo, metilamino, metilaminometilo, dimetilaminometilo, etilamino, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, hidroximetilo o clorometilo, o

R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A, en el que el anillo A es un anillo de 3 a 4 miembros, saturado o insaturado, y en el que el anillo A opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos atómicos seleccionados entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que R^6 es -OR^{6a} o -OC(=O)R^{6b}, o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo B, mientras tanto R^4 es -H, en el que el anillo B es un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, y en el que el anillo B opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br and -I;

en la que R^{6a} es -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o heteroaril C_{1-9} -alquilo C_{1-6} , y en el que cada uno de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} y heteroaril C_{1-9} -alquilo C_{1-6} está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , carboxi, mercapto, trifluorometilo, -SR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -OC(=O)OR¹⁴, -NHC(=O)R¹⁴, -S(=O)₂R¹⁴ y -S(=O)R¹⁴;

y en la que R^{6b} es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} o heteroaril C_{1-9} -alcoxi C_{1-6} , y en el que cada uno de alcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} y heteroaril C_{1-9} -alcoxi C_{1-6} está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , carboxi y mercapto.

En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que R^6 es -OR^{6a} o -OC(=O)R^{6b}, o

en la que R^4 es -H, y R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo B, en el que el anillo B es un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, y en el que el anillo B opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br and -I;

en la que R^{6a} es -H, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, clorometilo o diclorometilo; y en la que R^{6b} es metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi o *terc*-butoxi.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que cada una de R^7 y R^8 es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} o alquenilo C_{2-4} .

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la

que cada una de R⁷ y R⁸ es independientemente -H, metilo, etilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que R¹⁰ es metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o perfluoroetoxi.

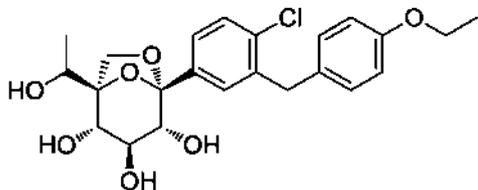
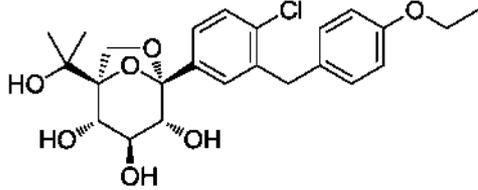
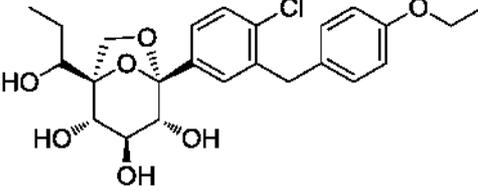
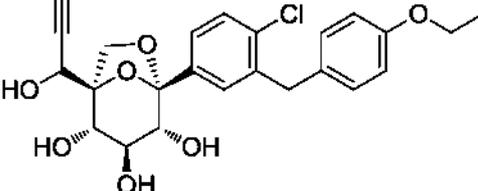
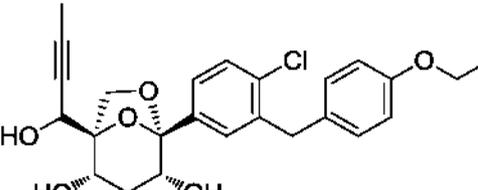
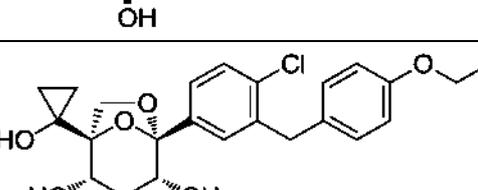
5

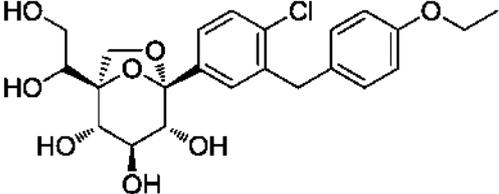
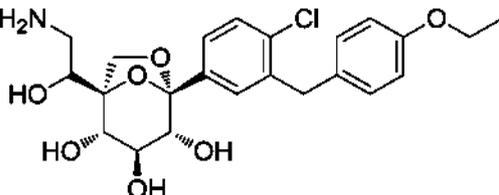
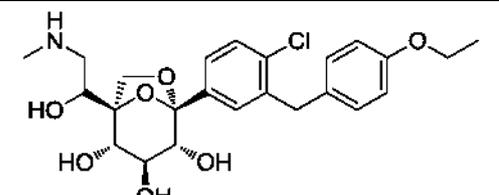
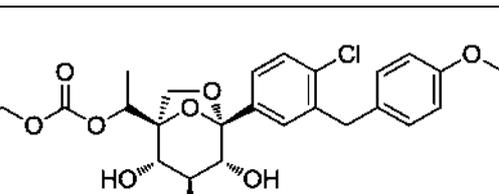
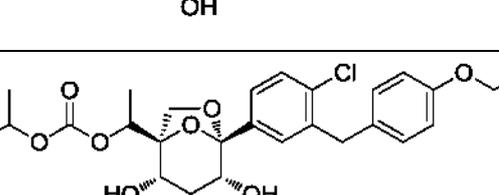
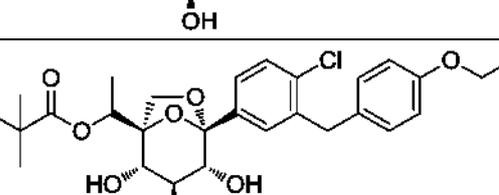
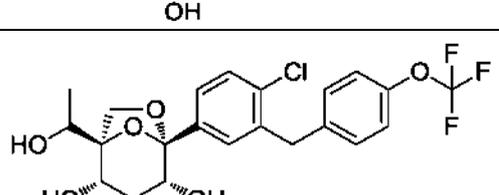
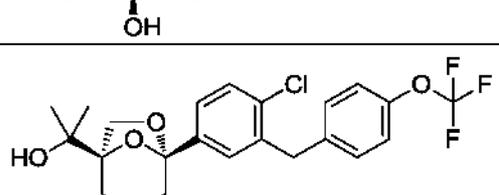
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene Fórmula (I) o (II), en la que cada R¹⁴ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₂₋₈, y en el que cada uno de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo C₂₋₈ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, C₁₋₉ heteroarilo, heterociclilo C₂₋₈, trifluorometilo, carboxi y -C(=O)O-alquilo C₁₋₄.

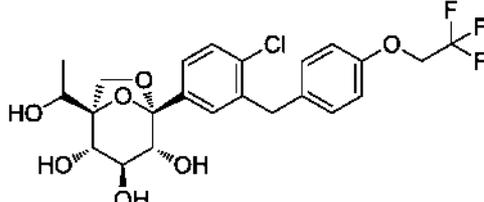
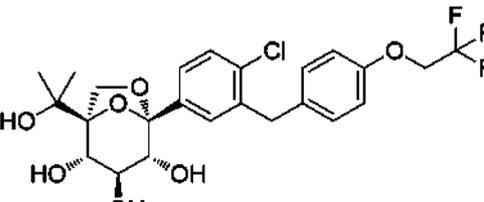
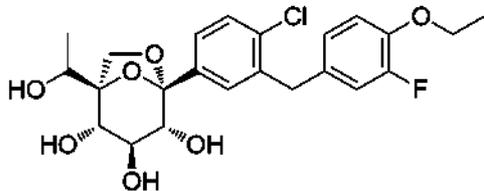
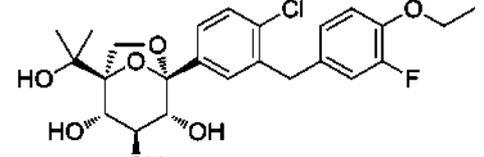
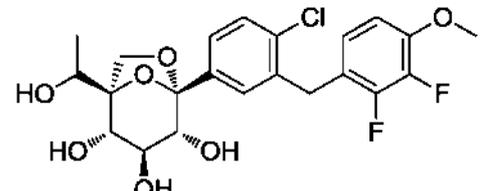
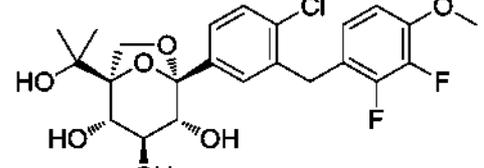
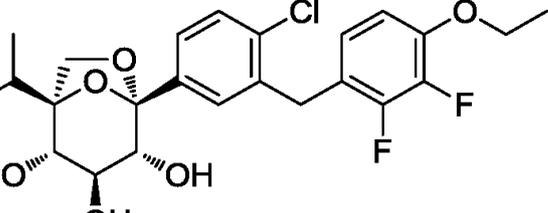
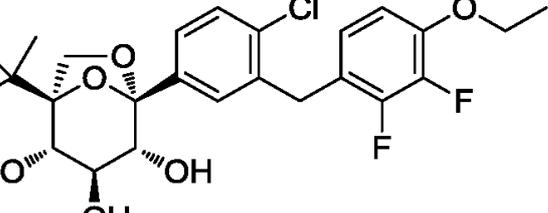
10

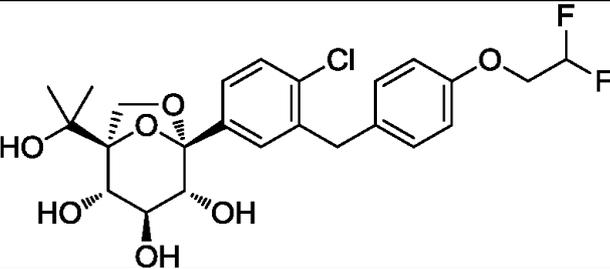
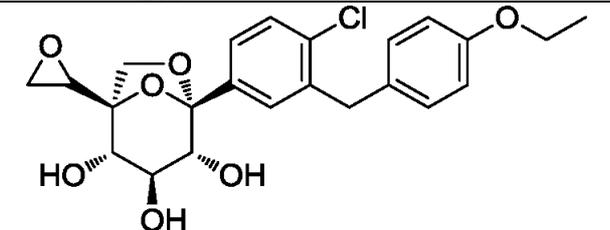
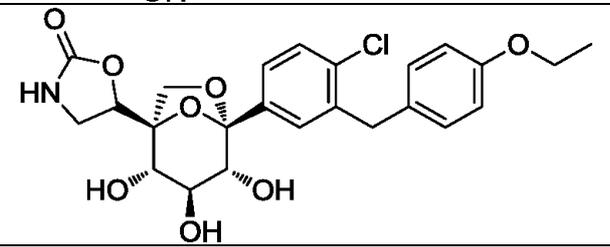
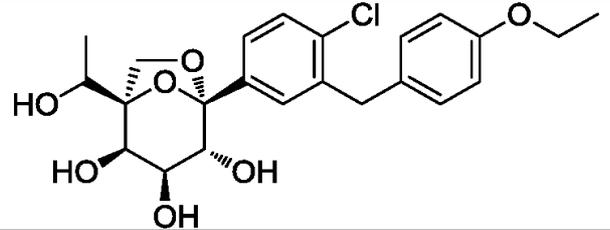
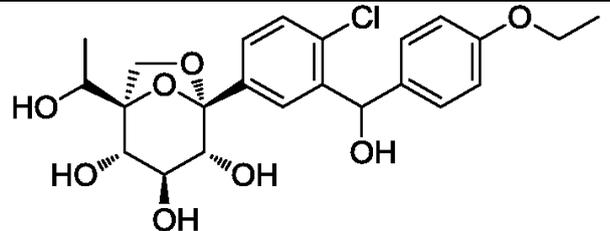
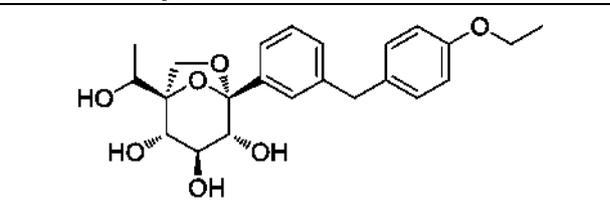
En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras, o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero sin limitarse a estos compuestos:

15

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre
Ejemplo 1		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 2		(1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 3		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxiopropil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 4		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 5		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxi-but-2-in-1-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 6		(1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxiciclopropil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

Ejemplo 7		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1,2-dihidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 10		(1R,2S,3S,4R,5S)-1-(2-amino-1-hidroxietyl)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 11		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxi-2-(metilamino)etyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 12		etilcarbonato de 1-((1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il)etilo
Ejemplo 13		isopropilcarbonato de 1-((1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il)etilo
Ejemplo 14		pivalato de 1-((1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il)etilo
Ejemplo 15		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)fenil)-1-(1-hidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 16		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)fenil)-1-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

Ejemplo 17		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil)fenil)-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 18		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil)fenil)-1-(2-hidroxi-propan-2-il)-6,8-di oxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 19		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxi-3-fluorobencil)fenil)-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 20		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxi-3-fluorobencil)fenil)-1-(2-hidroxi-propan-2-il)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 21		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-metoxi-2,3-difluorobencil)fenil)-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 22		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-metoxi-2,3-difluorobencil)fenil)-1-(2-hidroxi-propan-2-il)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 23		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)fenil)-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 24		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)fenil)-1-(2-hidroxi-propan-2-il)-6,8-dioxabicio[3.2.1]octano-2,3,4-triol

Ejemplo 25		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-(2,2-difluoroetoxi)encil)fenil)-1-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 26		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(oxiran-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 27		5-((1R,2S,3S,4R,5S))-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il)oxazolidin-2-ona
Ejemplo 28		(1R,2R,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 29		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-((4-etoxifenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol
Ejemplo 30		(1R,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un vector, excipiente, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

5

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antidiabético distinto a un inhibidor de SGLT-2, un agente antihiperoglucémico, un agente antiadipocitos, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetario, un agente antiaterosclerótico, un agente reductor de lípidos, un agente antiinflamatorio o una combinación de los mismos.

10

En algunas realizaciones, el agente antidiabético distinto de un inhibidor de SGLT-2 o del agente antihiperoglucémico es una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR, un inhibidor de α P2, un agonista dual de PPAR α/γ , un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), una meglitidina, insulina, un inhibidor del péptido

similar a glucagón-1(GLP-1), un inhibidor de PTP1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa o una combinación de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el agente reductor de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de HMGCoA reductasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un derivado del ácido fíbrico, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de lipooxigenasa, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor del covector ileal de Na(+)/ácidos biliares, un regulador positivo de la actividad del receptor de LDL, niacina o un derivado de la misma, un secuestrante de ácidos biliares o una combinación de los mismos.

10 En algunas realizaciones, el agente reductor de lípidos es pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, rosuvastatina o una combinación de los mismos.

15 En otro aspecto, se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para inhibir a SGLT-2.

En otro aspecto, se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para aumentar el nivel de HDL.

20 En otro aspecto, se proporciona el uso del compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad, aliviar los síntomas de una enfermedad, retrasar la progresión o aparición de una enfermedad, en el que la enfermedad es diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos o de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, una complicación diabética, aterosclerosis o hipertensión.

25 En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad de SGLT-2, que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento.

30 En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para prevenir o tratar una enfermedad, aliviar los síntomas de una enfermedad, retrasar la progresión o la aparición de una enfermedad o aumentar el nivel de HDL, que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en el que la enfermedad es diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos o de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, una complicación diabética, aterosclerosis o hipertensión.

35 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento para su uso en la inhibición de la actividad de SGLT-2.

40 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad, aliviar los síntomas de una enfermedad, retrasar la progresión o la aparición de una enfermedad o aumentar el nivel de HDL, en el que la enfermedad es diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos o de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, una complicación diabética, aterosclerosis o hipertensión.

45 Lo anterior únicamente resume ciertos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende tener una naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

50 **Descripción detallada de la invención**

55 La presente invención proporciona derivados de glucopiranosilo, procesos de preparación y usos farmacéuticos de los mismos. Los expertos en la materia pueden aprender de este artículo para mejorar correctamente los parámetros del proceso.

Definiciones y terminología general

A menos que se indique otra cosa, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen las siguientes definiciones.

5

El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

10

El término "alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se especifique otra cosa, el grupo alquilo contiene de 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquilo contiene de 1-4 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, neopentilo, 3,3-dimetil-propilo, n-hexilo y 2-metil-pentilo, etc. El grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono descrito en el presente documento es un grupo alquilo inferior. El grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, carboxi y éster carboxílico.

15

20

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitantes del grupo haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, 1,1-dicloroetilo y 1,2-dicloropropilo etc.

25

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *tert*-butoxi, 2-metil-propoxi y neopentiloxi etc.

30

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno, en el que el grupo alcoxi es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo haloalcoxi incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi y trifluoroetoxi, etc.

35

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietil (-CH₂CH₂OH), 1-hidroxietil (-CH₂OHCH₃), 1,2-dihidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y hidroxibutilo, etc.

40

El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, n-butilamino, n-pentilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-metil-*n*-propilamino, etc.

45

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un doble enlace sp², en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "*cis*" y "*trans*", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquenilo incluyen etenilo o vinilo (-CH=CH₂) y alilo (-CH₂CH=CH₂), etc.

50

El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo, monovalente, de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un triple enlace sp, en el que el radical alquinilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquinilo incluyen etinilo (-C≡CH), 1-propinilo (CH₃C≡C-), 2-proinilo (propargilo, -CH₂C≡CH), 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo y 1-octinilo, etc.

55

El término "ciclo" se refiere a un anillo monocíclico o múltiple, de 3-20 o de 3-12 o de 3-10 o de 3-8 o de 3-6 miembros, saturado o insaturado, a menos que se limite otra cosa, en el que el anillo múltiple es un anillo condensado, anillo espiro o anillo unido por puente.

60

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico (incluye anillo condensado, anillo unido por puente y/o anillo espiro), que contiene de 3 a n átomos de carbono. En algunas realizaciones, n es un número entero de 3 a 30, en otras realizaciones, n es un número entero de 3 a 15, en otras realizaciones, n es un número entero de 3 a 10. Algunos ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinanilo, adamantilo, biciclo[3.2.1]octilo y espiro[4,5]decilo, etc. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, acilo, alquenilo, alquinilo, carbonilo, mercapto, alquilo inferior, cicloalquilo, alquiltio inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilo inferior, alquil-tio

65

inferior-alquilo inferior, alquil inferior-sulfinilo, alcoxicarbonilo inferior y alquilaminocarbonilo inferior. En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo se refiere a un anillo monocíclico, saturado sin sustituir.

5 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico (incluye anillo condensado, anillo unido por puente y anillo espirilo), que contiene de 3 a n
 10 átomos de carbono y uno o más heteroátomos, en el que el heteroátomo es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. En algunas realizaciones, n es un número entero de 3 a 20, en otras realizaciones, n es un número entero de de 3 a 15, en otras realizaciones, n es un número entero de 3 a 10, en otras realizaciones, n es un número entero de 3 a 6. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heterociclilo incluyen oxetanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, oxo-2(1H)-piridilo y oxazolidin-2-ona-5-ilo etc. El grupo heterociclilo está
 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, acilo, alquenilo, alquinilo, carbonilo, mercapto, alquilo inferior, heteroalquilo, alquiltio inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilo inferior, alquil-tio inferior-alquilo inferior, alquil inferior-sulfinilo, alcoxicarbonilo inferior y alquilaminocarbonilo inferior. En otras realizaciones, el grupo heterociclilo se refiere a un monociclo saturado sin sustituir.

20 El término "arilo" se refiere a un sistema de hidrocarburo cíclico de un anillo monocíclico o anillo multicíclico condensado (cada anillo en el sistema comparte un par de átomos adyacentes con otro anillo en el sistema) y/o conectado junto (cada anillo en el sistema conecta con otro anillo en el sistema mediante un enlace sencillo o un doble enlace), también se refiere a un sistema de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico de un anillo aromático monocíclico o multicíclico condensado a uno o más cicloalquilos y/o heterociclilos. En algunas realizaciones, arilo es un sistema monocíclico, un sistema multicíclico que tiene de 8 a 16 átomos de carbono, benzocicloalquilo o benzoheterociclilo. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo, fenantrilfenilo, p-aminofenilo, 2-aminofenilo, p-carboxifenilo, 2-carboxifenilo, p-trifluorometilfenilo, o-nitrofenilo, m-nitrofenilo, p-nitrofenilo, o-cianofenilo, m-cianofenilo, p-cianofenilo, 2,6-dinitro- fenilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo y benzodihidroindolilo etc. El grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más
 25 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, acilo, alquenilo, alquinilo, carbonilo, mercapto, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquiltio inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilo inferior, alquil-tio inferior-alquilo inferior, alquil inferior-sulfinilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilaminocarbonilo inferior, arilo, aril-alquilcarbonilo inferior, aril-alquiltio inferior, aril-alquil-sulfinilo inferior, aril-alquil-sulfinil inferior-alquilo inferior, aril-alcoxicarbonilo inferior, arilalquilaminocarbonilo y arilalquilaminocarbonilalquilo inferior etc. En otras realizaciones, el sustituyente se
 30 selecciona independientemente entre uno o dos de halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, amino, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo y arilo.

35 El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más radicales arilo, en los que el arilo y el alquilo son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, el radical aralquilo se refiere a un radical "aralquilo inferior" que tiene uno o varios radicales arilo unidos a un radical alquilo que tiene de uno o seis átomos de carbono. En otras realizaciones, el radical aralquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono unido mediante uno o varios radicales arilo. Algunos ejemplos no limitantes de tal radical incluyen bencilo, difenilmetilo, feniletilo, p-tolilmetilo y fenilpropilo, etc. El grupo aralquilo puede estar sustituido adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

45 El término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos arilo, en el que el grupo arilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo arilalcoxi incluyen fenilmetoxi, feniletoxi, (p-tolil)metoxi y fenilpropoxi, etc.

50 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo ciclilo aromático obtenido a partir de un grupo arilo del que los átomos de carbono en el anillo se sustituyen por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno, fósforo y silicio. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilo incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridinilo, quinolinilo, tiazolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, tetrazolilo, 2-formilfuranilo, 3-formilpiridinilo, 4-metilimidazolilo, 5-metiltiazolilo, 2,5-dimetilfuranilo, 3-acetoxiindolilo, benzopiranilo y benzofuranilo etc. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 55 independientemente entre halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, acilo, alquenilo, alquinilo, carbonilo, mercapto, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquiltio inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilo inferior, alquil-tio inferior-alquilo inferior, alquil inferior-sulfinilo, alcoxicarbonilo inferior, alquilaminocarbonilo inferior, arilo, aril-alquilcarbonilo inferior, aril-alquiltio inferior, aril-alquil-sulfinilo inferior, aril-alquil-sulfinil inferior-alquilo inferior, aril-alcoxicarbonilo inferior, arilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilalquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilcarbonilo inferior, heteroarilalquiltio inferior, heteroaril-alquil-sulfinilo inferior, heteroaril-alquil-sulfinil inferior-alquilo inferior, heteroaril-alcoxicarbonilo inferior, heteroarilalquiloaminocarbonilo y heteroarilalquilaminocarbonilalquilo inferior.

65 En otras realizaciones, el heteroarilo está sustituido con uno o dos de halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, amino, alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más radicales heteroarilo, en los que el radical y el grupo alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilalquilo incluyen piridin-2-ilmetilo, tiazol-2-iletilo, imidazol-2-iletilo, pirimidin-2-ilpropilo y pirimidin-2-ilmetilo, etc.

5 El término "heteroarilalcoxi" se refiere a radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales, en los que el radical heteroarilalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de tal radical incluyen piridin-2-ilmetoxi, tiazol-2-iletexi, imidazol-2-iletexi, pirimidin-2-ilpropoxi y pirimidin-2-ilmetoxi, etc.

10 El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y silicio, que incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituido de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en el pirrodinilo sustituido con N).

15 El término "nitro" se refiere a -NO₂.

El término "mercapto" se refiere a -SH.

20 El término "hidroxi" se refiere a -OH.

El término "amino" se refiere a -NH₂.

El término "ciano" se refiere a -CN.

25 El término "carboxi" se refiere a -C(=O)OH.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, y otros componentes químicos, tales como portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes, vehículos fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables y otros agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes antidiabético, agentes antihiper glucémicos, agentes antiadipositos, agentes antihipertensivos, agentes antiplaquetarios, agentes antiateroscleróticos, agentes hipolipemiantes, agentes antiinflamatorios, etc. El propósito de la composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

35 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no puede ocurrir, y la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia puede o no puede ocurrir. Por ejemplo, "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por un grupo alquilo" significa que el alquilo puede o no puede estar presente, y la descripción incluye la situación en la que el grupo heterocíclico está sustituido con el grupo alquilo y la situación en la que el grupo heterocíclico no está sustituido por el grupo alquilo.

La expresión "síndrome X", también conocido como afecciones, enfermedades de síndrome metabólico, los trastornos se detallan en Johannsson et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997; 82, 727-734, que se incorpora al presente documento por referencia.

45 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula (I). Dicha transformación puede efectuarse, por ejemplo, mediante hidrólisis de la forma de profármaco en la sangre o mediante la transformación enzimática en la forma parental en la sangre o tejidos. Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C₁₋₂₄), ésteres de acrilometilo, carbonatos, carbamatos, y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, puede acilarse un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo hidroxilo en esa posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, aquellos compuestos de fosfato derivados de la fosfonación de un grupo hidroxilo en el compuesto parental. Se proporciona una discusión exhaustiva sobre profármacos en Higuchi et al., Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche, et al. ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, y Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, J. Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345, todos incorporados al presente documento íntegramente por referencia en su integridad.

60 El término "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de los compuestos divulgados en el presente

documento, incluyendo metabolitos producidos mediante la puesta en contacto de un compuesto divulgado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente.

5 Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento generalmente se basan en Parker et al., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York and Eliel et al., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas geométricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos desvelados en el presente documento, que incluyen, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de 10 los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como por cromatografía, cristalización, destilación o sublimación. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica haciendo reaccionar con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como alcohol quiral o cloruro de ácido Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los intermedios y los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas y todas las tales formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad el plano del plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R 20 y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar la señal de rotación del plano de la luz polarizado por el compuesto, con (-) o l que significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares el uno del otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina como mezcla racémica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" o "racemato" se refiere a una mezcla molecular de dos especies enantioméricas, carente de actividad óptica.

30 El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de energía inferior. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol y imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de los electrones de unión.

35 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se entiende que incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiomérica, diastereomérica y geométrica) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas o geométricas de los presentes compuestos están dentro del alcance desvelados en el presente documento.

45 Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se entiende que incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto desvelado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen con detalle en Berge et al., J. Pharmacol Sci, 1977, 66: 50 1-19, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Algunos ejemplos no limitantes de sales farmacéuticas incluyen sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glicólico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido malónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido málico, ácido fumárico, ácido láctico y ácido lactobiónico o sales obtenidas usando otros métodos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, laurato, laurilsulfato, malonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, 60 nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, undecanoato, valerato y similares. Las sales obtenidas a partir de las bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, de metal alcalino térreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Mediante tal 65 cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite. Las sales alcalinas o alcalino térreas representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Además, las sales

farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ o arilsulfonato.

- 5 El término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto desvelado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes del disolvente incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

10 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (1) a (30), un compuesto listado en el presente documento, o un compuesto nombrado en los ejemplos 1 a 30, o un estereoisómero, o isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, y un vector, excipiente, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. La cantidad del compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es una cantidad eficaz y detectable para inhibir la actividad de los vectores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) en muestras biológicas o en pacientes.

20 También se apreciará que algunos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento, o en caso de que sea adecuado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes del derivado farmacéuticamente aceptable incluyen profármacos, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualquier otro aducto o derivado farmacéuticamente aceptable que tras su administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se ha descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o resto del mismo.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden además un vector, un diluyente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable, los cuales, tal como se usa en el presente documento, incluyen cualquier y todos los disolventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. Troy et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, y Swarbrick et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, cada una ellas incorporada en este documento por referencia en su totalidad, divulgan diversos vectores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio vector convencional sea incompatible con los compuestos divulgados en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como vectores farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones; aluminio; estearato de aluminio; lecitina; proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana; sustancias tamponadoras como fosfatos; glicina; ácido sórbico; sorbato de potasio; mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato de disodio, hidrogeno fosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de cinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliácridatos; ceras; polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno; lanolina; azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua despirogenada; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse como único agente farmacéutico o en combinación con otros uno o más agentes terapéuticos (farmacéuticos) adicionales en los casos donde la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Esto puede ser particularmente relevante para el tratamiento de la diabetes, las complicaciones diabéticas y otras enfermedades relacionadas. Algunos ejemplos no limitantes de estas enfermedades incluyen diabetes mellitus de tipo I, diabetes de tipo II, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos o de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un agente antidiabético distinto de un inhibidor de SGLT-2, un agente antihiper glucémico, un agente

antiadipocitos, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetario, un agente antiaterosclerótico, un agente reductor de lípidos, un agente antiinflamatorio o una combinación de los mismos.

5 En donde, los agentes antidiabéticos distintos de un inhibidor de SGLT-2 incluyen, pero sin limitación, una biguanida (por ejemplo, fenformina y metformina), una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida, glipentida, gliquidona, tolazamida y tolbutamida), una meglitidina, una glinida (por ejemplo, repaglinida, nateglinida, un inhibidor de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina y salbostatina), un agonista de PPAR (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista dual de PPAR α/γ (tal como CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), un inhibidor de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vidagliptina, alogliptina, linagliptina y saxagliptina), un agonista del péptido similar a glucagón-1 (GLP-1) (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, hirtiosal, cuyos extractos y compuestos se divulgan por Zhang, S. et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381, 2007), insulina, un mimético de insulina, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor VPAC2, un activador de glucocinasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa o un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de α P2, un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC-2), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) 1 o 2, un regulador del vector de glucosa 4 (GLUT4) y un inhibidor de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

20 En donde, los agentes antihiper glucémicos incluyen, pero sin limitación, una biguanida (por ejemplo, fenformina y metformina), una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida, glipentida, gliquidona, tolazamida y tolbutamida), una meglitidina, una glinida (por ejemplo, repaglinida, nateglinida, un inhibidor de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina y salbostatina), un agonista de PPAR (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista dual de PPAR α/γ (tal como CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), un inhibidor de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vidagliptina, alogliptina y saxagliptina), un agonista del péptido similar a glucagón-1 (GLP-1) (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, hirtiosal, cuyos extractos y compuestos se divulgan por Zhang, S. et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381, 2007), insulina, un mimético de insulina, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor VPAC2, un activador de glucocinasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa o un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa, un inhibidor de α P2, un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC-2), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) 1 o 2, un regulador del vector de glucosa 4 (GLUT4) y un inhibidor de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).

35 En donde, los agentes reductores de lípidos incluyen, pero sin limitación, un inhibido de MTP, un inhibidor de HMGCoA reductasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un derivado del ácido fibrico, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de lipooxigenasa, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor del covector ileal de Na(+)/ácidos biliares, un regulador positivo de la actividad del receptor de LDL, un secuestrante de ácidos biliares o niacina y un derivado de los mismos. En algunas realizaciones, el agente reductor de lípidos se selecciona entre pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina. En donde, los agentes anti-obesidad incluyen agonistas de CB-1 (tales como rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 y AVE1625), inhibidores de MTP selectivos para el intestino (tales como dirlotapida, mitratapida e implitapida), agonistas de CCKa, agonistas de 5-HT_{2c} (tales como lorcaserina), agonistas de MCR4, inhibidores de lipasa (tales como cetilistat), PYY₃₋₃₆, antagonistas opioides (tales como naltrexona), oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida, AOD-9604 y sibutramida.

50 En donde, los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen preventivos y tratamientos de la infección del tracto genital/tracto urinario. Los agentes a modo de ejemplo incluyen arándanos (*Vaccinium macrocarpon*) y derivados del arándano, tales como el zumo de arándano, extractos de arándano o flavonoles de los arándanos. Además, otros agentes antiinflamatorios adecuados incluyen, pero sin limitación, aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoesteroides, sulfasalazina e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, etc.

55 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante spray de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracraneal y técnicas de infusión. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones divulgadas en el presente documento incluyen una suspensión oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables se incluyen agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, pueden emplearse de manera conveniente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión.

65 Para este fin, cualquier aceite suave no volátil incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el

ácido oleico y sus derivados de glicérido, que son útiles en la preparación de inyectables, pueden usarse como agentes naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de colza, especialmente en sus versiones polioxietiladas.

- 5 Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Pueden usarse otros tensioactivos comunes, tales como los *Tween*, *Span* y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se emplean comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo, con fines de formulación.

Uso de los compuestos y de las composiciones farmacéuticas

- 15 La cantidad del compuesto o el compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es una cantidad eficaz y detectable para inhibir la actividad de los vectores de glucosa dependientes de sodio (SGLT), especialmente la actividad de SGLT-2. SGLT-2 es responsable de la reabsorción de D-glucosa procedente del filtrado de la esférula renal, que inhibe la reabsorción de glucosa en los vasos sanguíneos y es beneficioso para reducir las concentraciones de glucosa en sangre. Por tanto, el compuesto de la invención podría usarse para prevenir y tratar la diabetes de tipo II y sus trastornos relacionados o mejorar los síntomas de estas enfermedades.

- 20 Los compuestos divulgados en el presente documento podrían utilizarse para, pero sin limitación, prevenir o tratar la diabetes o sus enfermedades relacionadas, o aliviar la diabetes o sus enfermedades relacionadas, o retrasar la progresión o la aparición de la diabetes o sus enfermedades relacionadas o aumentar los niveles de HDL en un paciente administrando al paciente un compuesto o una composición divulgada en el presente documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, diabetes, especialmente la diabetes de tipo II, y la retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos o de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis e hipertensión.

- 30 Además, los compuestos o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento son también adecuados para prevenir o tratar el daño de la diabetes en estadios tardíos, tales como la enfermedad renal, retinopatía, neuropatía, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, trombosis, arteriosclerosis, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias, tales como SIDA, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas.

- 35 Más allá de ser útiles para tratamiento humano, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales, tales como animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. En otras realizaciones, los animales divulgados en el presente documento incluyen caballos, perros, y gatos. Tal como se usa en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 Una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto o la composición farmacéutica es una cantidad que es eficaz para tratar o aliviar la gravedad de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados. Los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se administran de manera eficaz en un intervalo de dosis bastante amplio. Por ejemplo, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg por persona, los compuestos o las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en una sola dosis o en varias dosis divididas cada día. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método divulgado en el presente documento, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración que sea eficaz para tratar o aliviar la gravedad del trastorno o la enfermedad. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad, y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Un compuesto o composición se puede administrar también con otros uno o más agentes terapéuticos, tal como se ha discutido anteriormente.

Procedimientos de síntesis generales

- 55 Generalmente, los compuestos desvelados en el presente documento pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento, en el que los sustituyentes son como se definen para la Fórmula (I), anterior, excepto en los que se indica adicionalmente. Los esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ejemplificar adicionalmente la invención.

- 60 Las personas expertas en la materia que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar un número de otros compuestos desvelados en el presente documento, y los métodos alternativos para preparar los compuestos desvelados en el presente documento se consideran dentro del alcance desvelado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos de interferencia, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de

los descritos, y/o realizando modificaciones convencionales de condiciones de reacción.

Como alternativa, se reconocerán otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica como que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos desvelados en el presente documento.

5 Las estructuras de los compuestos se identificaron mediante resonancia magnética nuclear (por ejemplo, RMN ¹H y RMN ¹³C). Los desplazamientos químicos de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron como ppm (10⁻⁶). La RMN ¹H y la RMN ¹³C se realizaron en un espectrómetro Bruker Ultrashield-400. El disolvente apropiado fue cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol deuterado (CD₃OD) o sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d₆).

10 Los espectros EM se determinaron en un espectrómetro de masas CL/EM Agilen-6120 Quadrupole.

La capa fina de gel de sílice usada fue una placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF₂₅₄.

15 Generalmente, el gel de sílice usado en la cromatografía en columna fue Qingdao Ocean Chemical Factory de gel de sílice de malla de 300 a 400.

20 Los materiales de partida de la presente invención se conocen o se compran en Shanghai Accela Company, Energy Company, J&K, Chengdu Aiertai Company, Alfa Company y similares, o podrían prepararse por los métodos de síntesis convencionales en la técnica anterior

A menos que se indique otra cosa, las reacciones desveladas en el presente documento se realizaron en una atmósfera de nitrógeno.

25 La expresión "atmósfera de nitrógeno" se refiere a una atmósfera tal, que se equipó un matraz de reacción con un globo o un autoclave de acero inoxidable equipado con aproximadamente 1 l de nitrógeno.

30 La expresión "atmósfera de hidrógeno" se refiere a una atmósfera tal, que se equipó un matraz de reacción con un globo o un autoclave de acero inoxidable equipado con aproximadamente 1 l de hidrógeno.

A menos que se indique otra cosa, la solución usada en los ejemplos desvelados en el presente documento fue una solución acuosa.

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

A menos que se indique otra cosa, la temperatura ambiente fue de 20 °C a 30 °C.

40 El proceso de reacción en los ejemplos se controló por cromatografía de capa fina (TLC). El sistema de disolvente para el desarrollo de una placa a TLC comprendió diclorometano y metanol, diclorometano y acetato de etilo, éter de petróleo y acetato de etilo. La relación de volumen de los disolventes en el sistema de disolvente, se ajustó de acuerdo con la polaridad de los compuestos.

45 El sistema de elución de la cromatografía en columna comprende: A: éter de petróleo y acetato de etilo, B: diclorometano y acetato de etilo, C: diclorometano y metanol. La relación de volumen de los disolventes en el sistema de elución se ajustó de acuerdo con la polaridad de los compuestos, y algunas veces también se ajustó añadiendo un agente básico, tal como amoníaco acuoso o un agente ácido, tal como ácido acético.

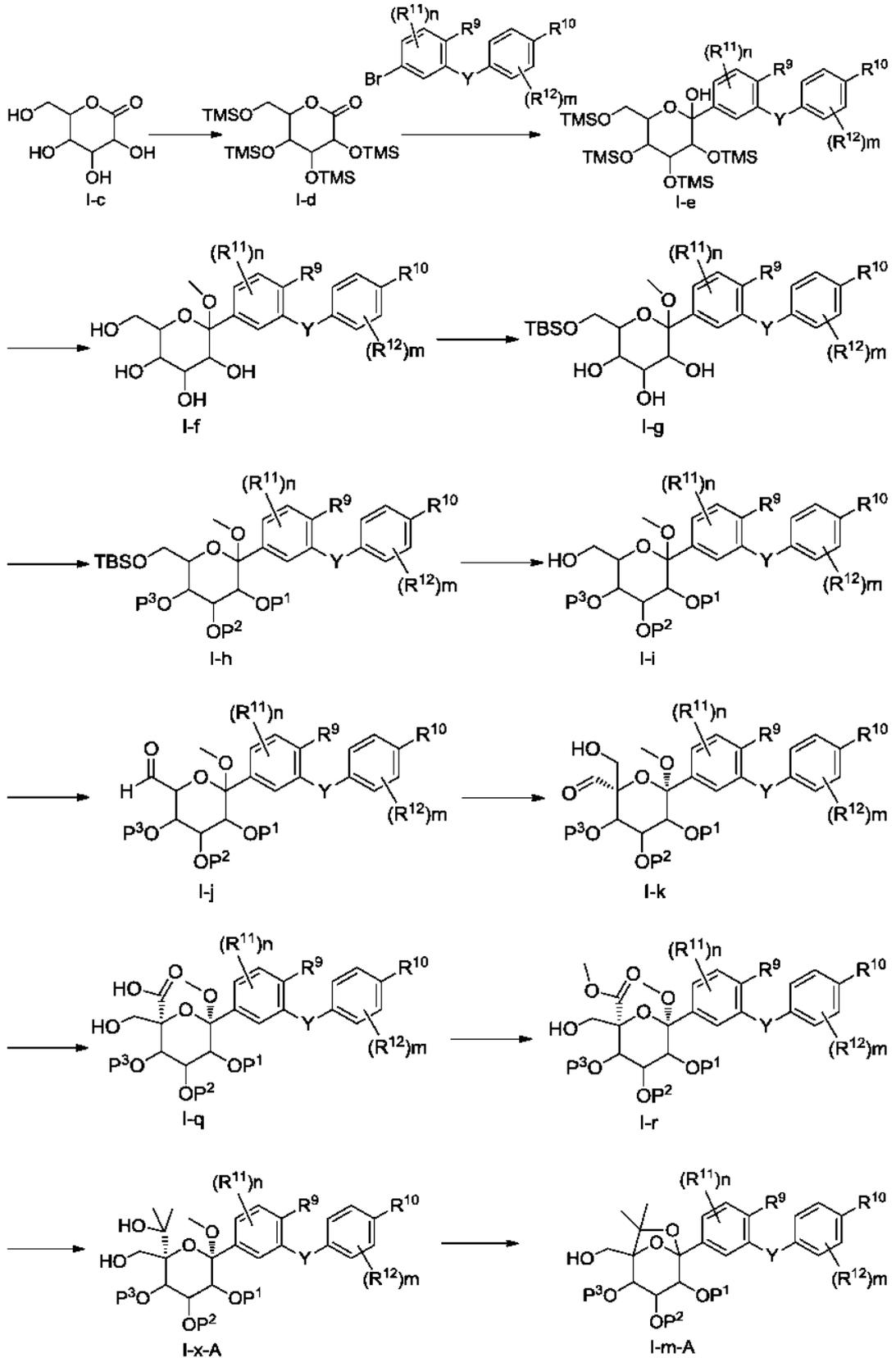
HPLC se refiere a Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento.

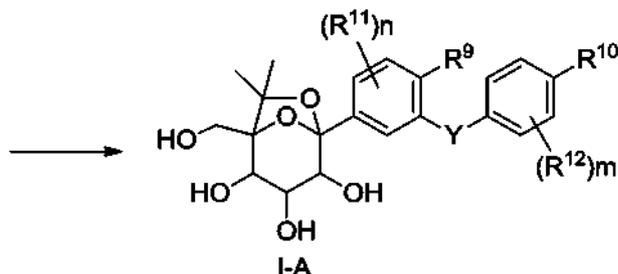
50 La HPLC se determinó en un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Agilent 1200DAD (Zorbax Eclipse Plus C18 150 x 4,6 mm columna cromatográfica).

55 Las condiciones de prueba de HPLC: el tiempo de ejecución fue 30 minutos (min); la temperatura de la columna fue 35 °C; la detección se realizó a la longitud de onda de 210 nm y 254 nm usando un detector PDA; la fase móvil fue H₂O (A) y acetonitrilo (B); y el caudal fue 1,0 ml/min.

Esquema

Esquema 1



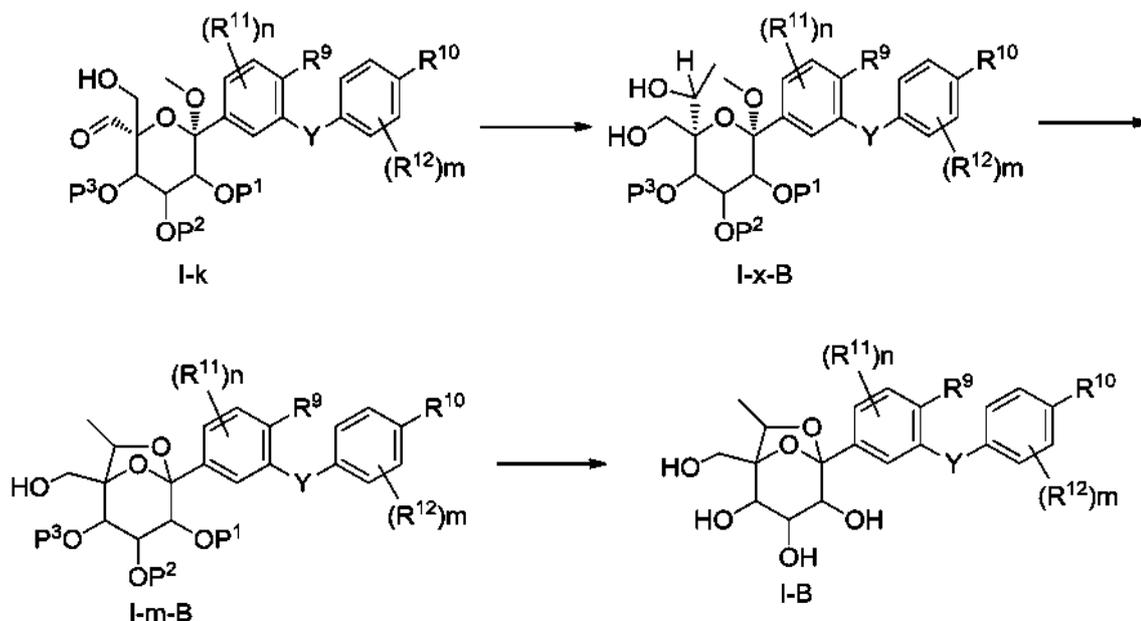


Los compuestos de Fórmula (I-A) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 1, en el que cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente un grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

El compuesto (I-c) puede reaccionar con trimetilclorosilano en presencia de *N*-metilmorfolina para proporcionar el compuesto (I-d). La reacción de acoplamiento del compuesto (I-d) con un fragmento de bromuro (S) en presencia de *n*-butillitio puede dar el compuesto (I-e). El compuesto (I-e) puede reaccionar con metanol en presencia de un ácido para proporcionar el compuesto (I-f). El compuesto (I-f) puede reaccionar con cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de una base para proporcionar el compuesto (I-g). El compuesto (I-g) puede reaccionar con bromuro de bencilo en presencia de una base para proporcionar el compuesto (I-h). El compuesto (I-h) puede reaccionar con yoduro de tetrabutilamonio en un disolvente polar para proporcionar el compuesto (I-i). El compuesto (I-i) puede convertirse al compuesto (I-j) en presencia de un agente oxidante.

El compuesto (I-j) puede reaccionar con metanal en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente polar para proporcionar el compuesto (I-k). La oxidación del compuesto (I-k) puede proporcionar el compuesto (I-q). El compuesto (I-q) puede reaccionar con metanol en presencia de un ácido para dar el compuesto (I-r). La reacción del compuesto (I-r) con un reactivo de Grignard puede dar el compuesto (I-x-A). La ciclación del compuesto (I-x-A) en presencia de un ácido puede dar el compuesto (I-m-A). El grupo protector del compuesto (I-m-A) puede retirarse en presencia de un ácido o por catálisis de Pd/C en H_2 para proporcionar el compuesto (I-A).

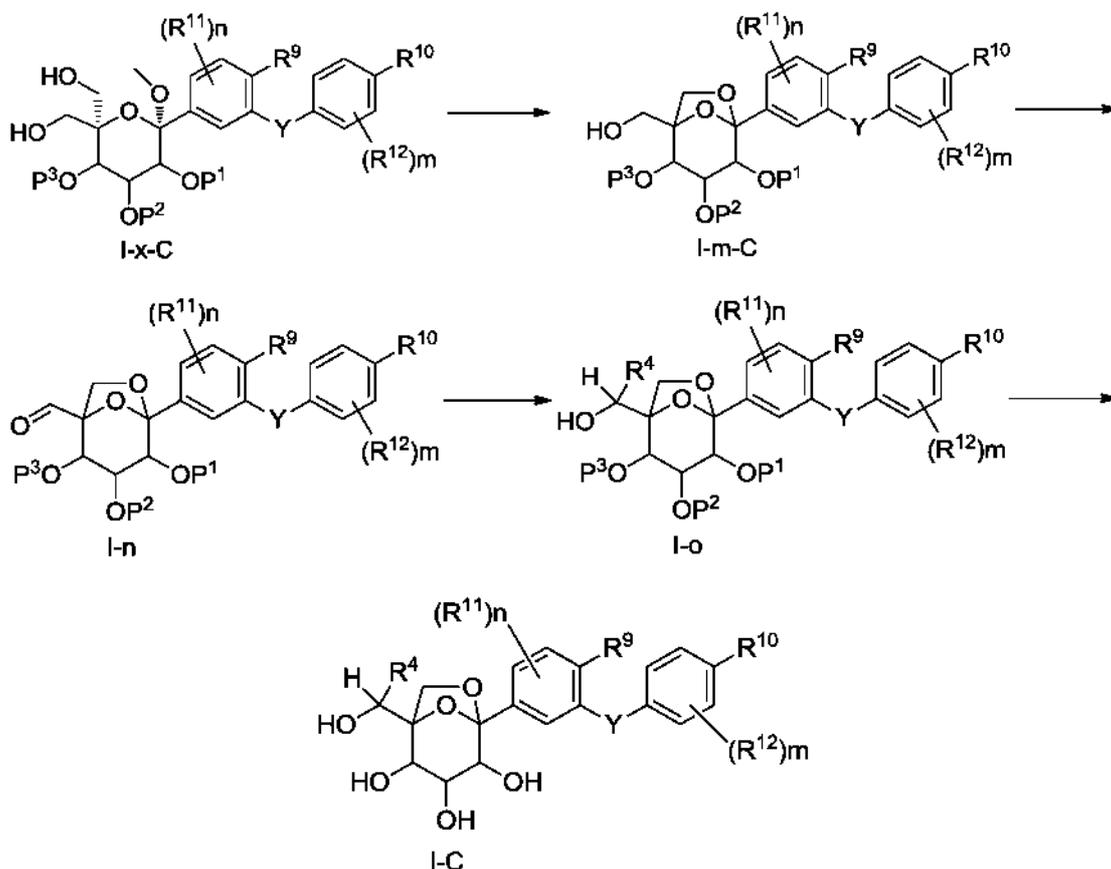
Esquema 2



Los compuestos de Fórmula (I-B) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 2, en el que cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente un grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

La reacción del compuesto (I-k) con un reactivo de Grignard puede dar el compuesto (I-x-B). La ciclación del compuesto (I-x-B) en presencia de un ácido puede dar el compuesto (I-m-B). El grupo protector del compuesto (I-m-B) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H₂ para proporcionar el compuesto (I-B).

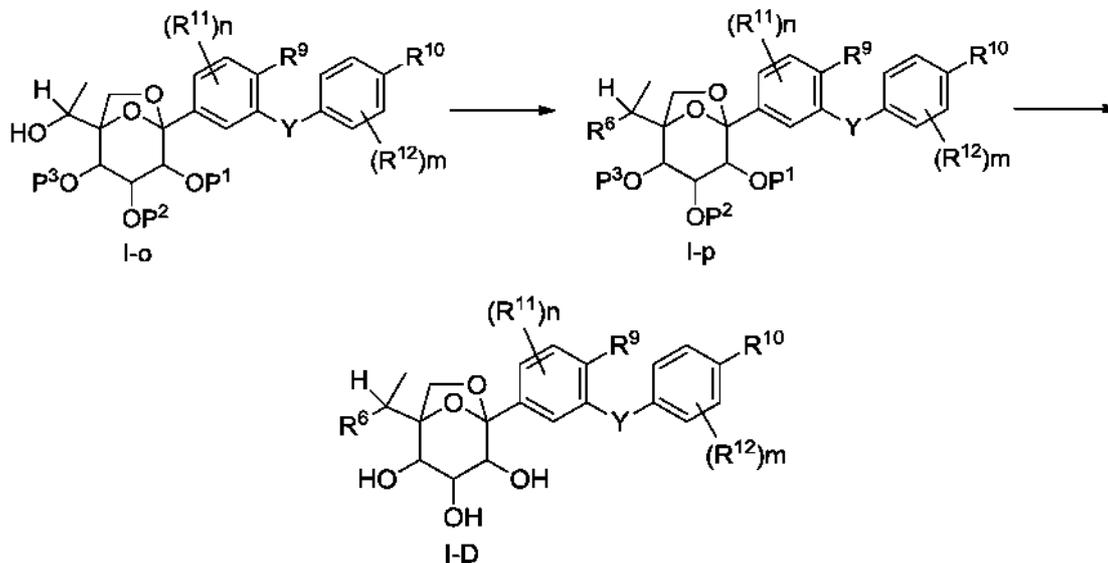
5 **Esquema 3**



10 Los compuestos de Fórmula (I-C) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 3, en el que R⁴ es metilo, etilo, etinilo o 1-propinilo; cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P¹, P² y P³ es independientemente un grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

15 La ciclación del compuesto (I-x-C) en presencia de un ácido puede dar el compuesto (I-m-C). La oxidación del compuesto (I-m-C) puede proporcionar el compuesto (I-n). La reacción del compuesto (I-n) con un reactivo de Grignard puede dar el compuesto (I-o). El grupo protector del compuesto (I-o) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H₂ para proporcionar el compuesto (I-C).

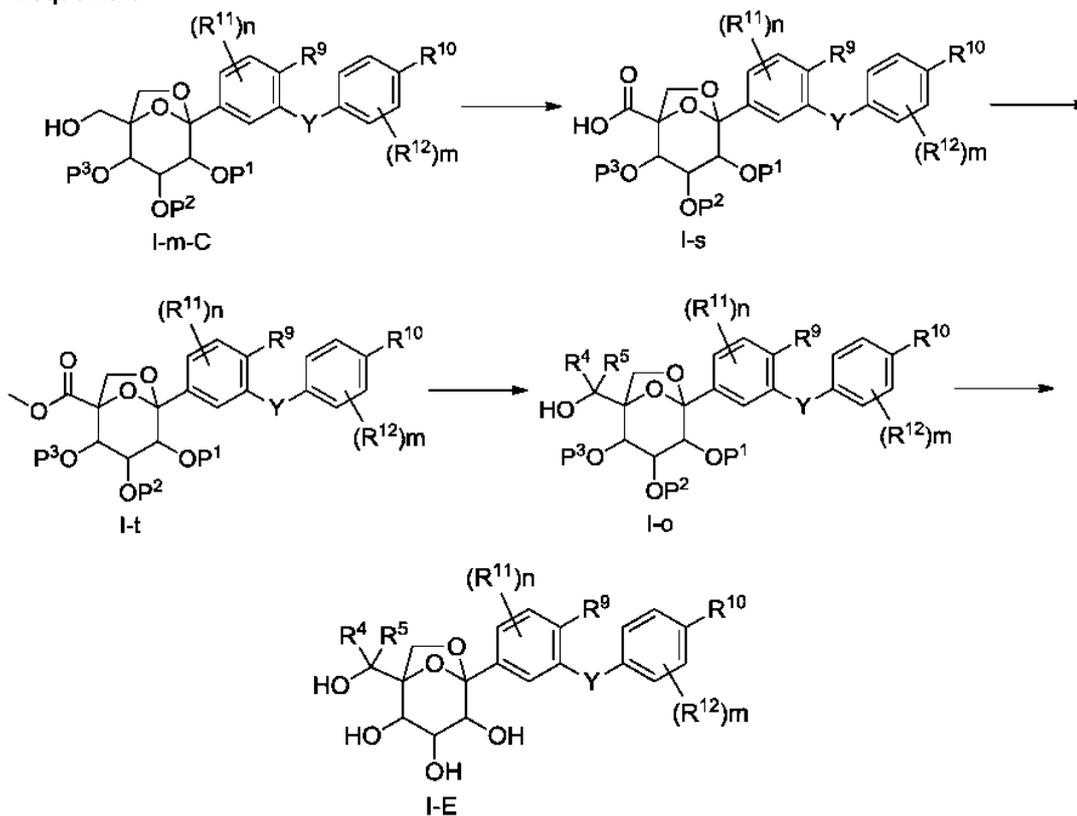
Esquema 4



5 Los compuestos de Fórmula (I-D) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 4, en el que R⁶ es R¹C(=O)O-, y en el que R¹ es metilo, etilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi o *terc*-butoxi; cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P¹, P² y P³ es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

10 El compuesto (I-o) puede reaccionar con un agente de halogenación en condición alcalina para dar el compuesto (I-p). El grupo protector del compuesto (I-p) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H₂ para proporcionar el compuesto (I-D).

15 Esquema 5

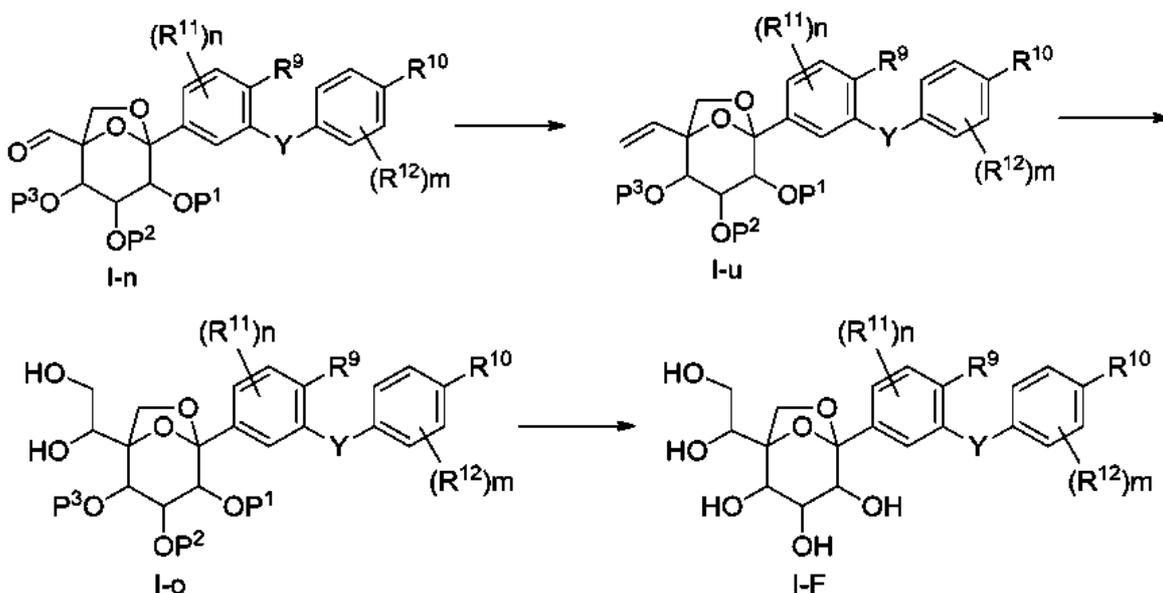


Los compuestos de Fórmula (I-E) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 5, en el que cada uno de R^4 y R^5 es independientemente alquilo, tal como metilo; o R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono se unen para, formar un anillo, tal como ciclopropilo; cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

La oxidación del compuesto (I-m-C) puede proporcionar compuesto (I-s). El compuesto (I-s) puede reaccionar con metanol en presencia de un ácido para dar compuesto (I-t). La reacción del compuesto (I-t) con un reactivo de Grignard puede dar compuesto (I-o). Como alternativa, compuesto (I-t) puede reaccionar con un reactivo de Grignard en presencia de tetraisopropanolato de titanio para proporcionar el compuesto (I-o) (R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo). El grupo protector del compuesto (I-o) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H_2 para proporcionar el compuesto (I-E).

Esquema 6

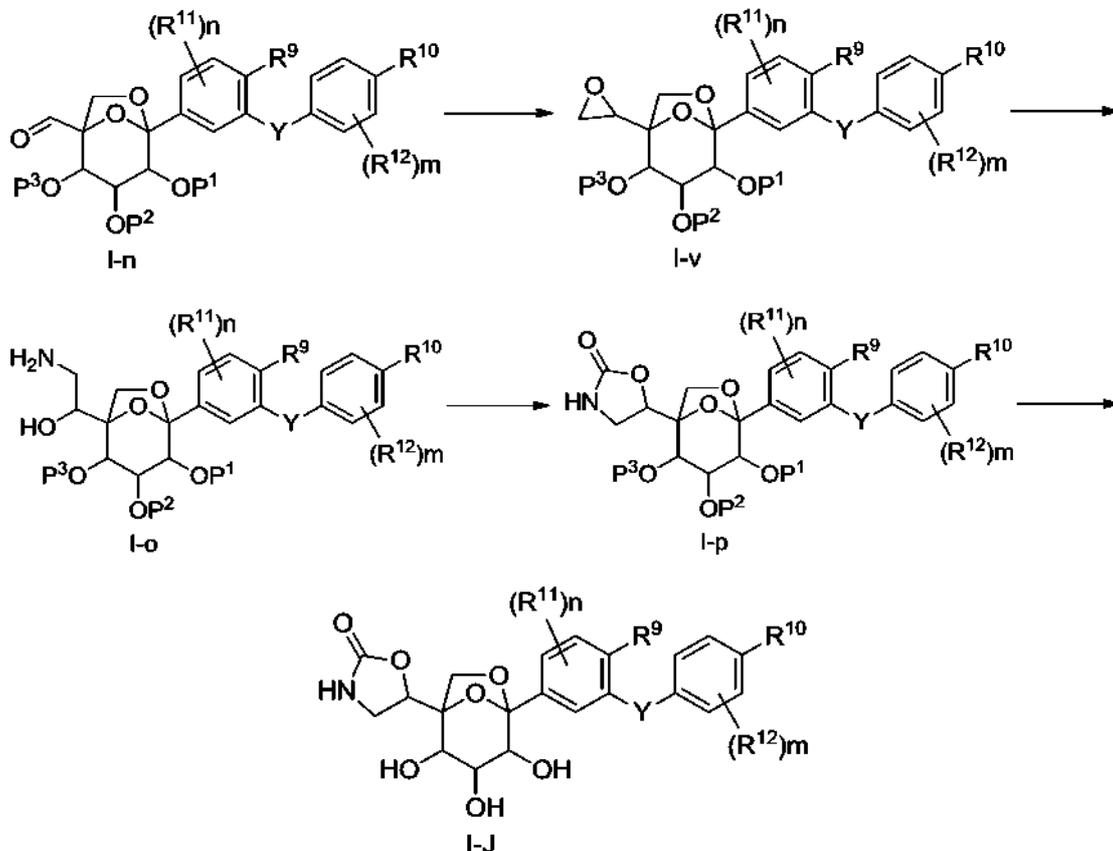
15



Los compuestos de Fórmula (I-F) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 6, en el que cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

El compuesto (I-n) puede reaccionar con n-butillitio y bromuro metiltrifenilfosfonio para proporcionar el compuesto (I-u). La oxidación del compuesto (I-u) en presencia de tetraóxido de osmio puede proporcionar el compuesto (I-o). El grupo protector del compuesto (I-o) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H_2 para proporcionar el compuesto (I-F).

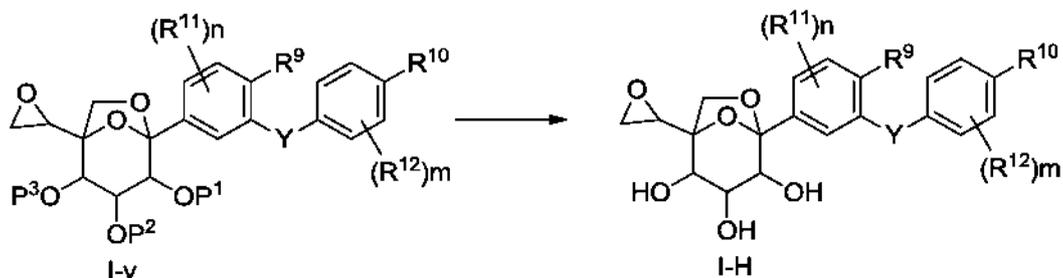
Esquema 7



- 5 Los compuestos de Fórmula (I-J) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 7, en el que cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.
- 10 El compuesto (I-n) puede reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio en condición alcalina para proporcionar el compuesto (I-v). El compuesto (I-v) puede reaccionar con hidróxido de amonio en un disolvente polar para proporcionar el compuesto (I-o). El compuesto (I-o) puede reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente polar para proporcionar el compuesto (I-p). El grupo protector del compuesto (I-p) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H_2 para proporcionar el compuesto (I-J).

15

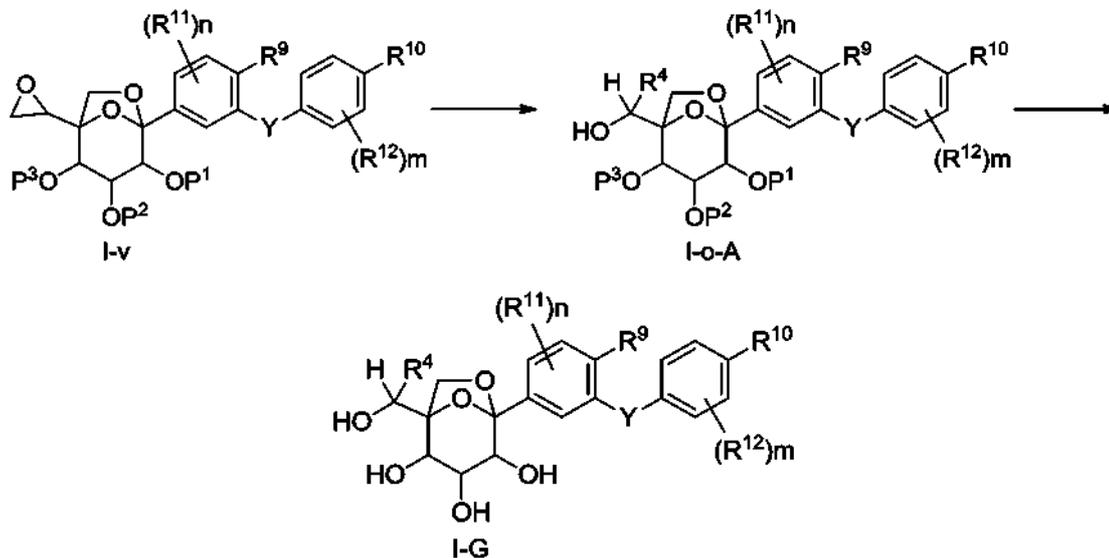
Esquema 8



- 20 Los compuestos de Fórmula (I-H) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 8, en el que cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.
- 25 El grupo protector del compuesto (I-v) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H_2

para proporcionar el compuesto (I-H).

Esquema 9



5

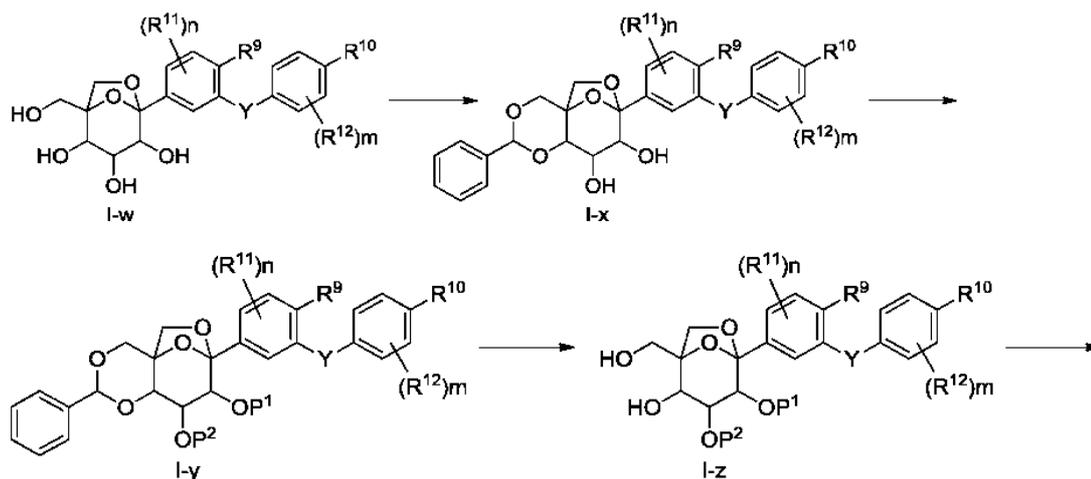
Los compuestos de Fórmula (I-G) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 9, en el que R^4 es aminometilo o metilaminometilo; cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P^1 , P^2 y P^3 es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

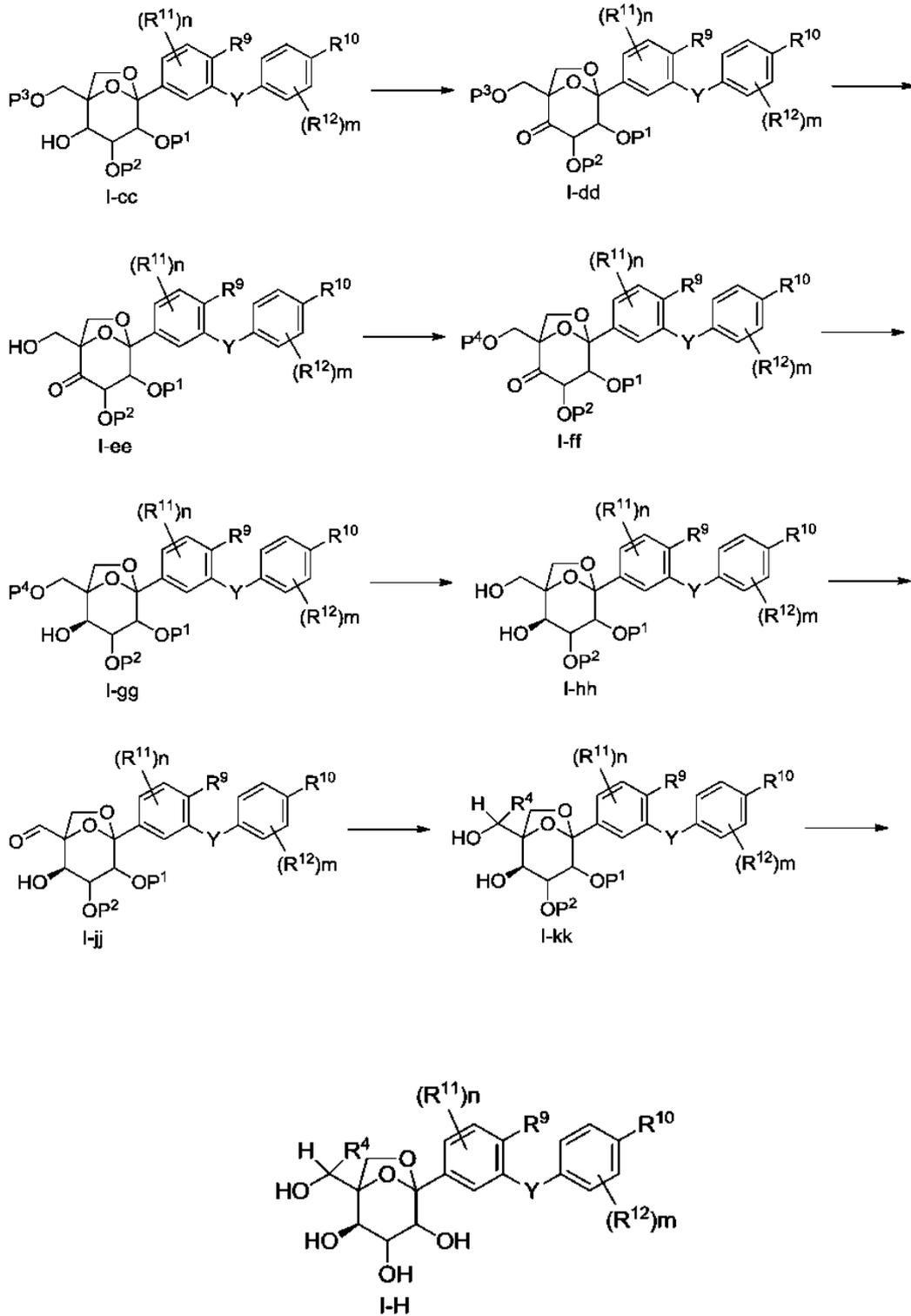
10

El compuesto (I-v) puede reaccionar con hidróxido de amonio o metilamina en un disolvente polar para dar el compuesto (I-o-A). El grupo protector del compuesto (I-o-A) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H_2 para proporcionar el compuesto (I-G).

15

Esquema 10





- 5 Los compuestos de Fórmula (I-H) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 10 en el que R⁴ es metilo; cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P¹, P², P³ y P⁴ es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.
- 10 El compuesto (I-w) puede reaccionar con dimetil acetal de benzaldehído en presencia de un ácido para proporcionar el compuesto (I-x). El compuesto (I-x) puede reaccionar con bromuro de bencilo en condición alcalina para proporcionar el compuesto (I-y). El grupo protector del compuesto (I-y) puede retirarse en presencia de un ácido para proporcionar el compuesto (I-z). El compuesto (I-z) puede reaccionar con cloruro de *terc*-butildimetilsililo en condición alcalina para

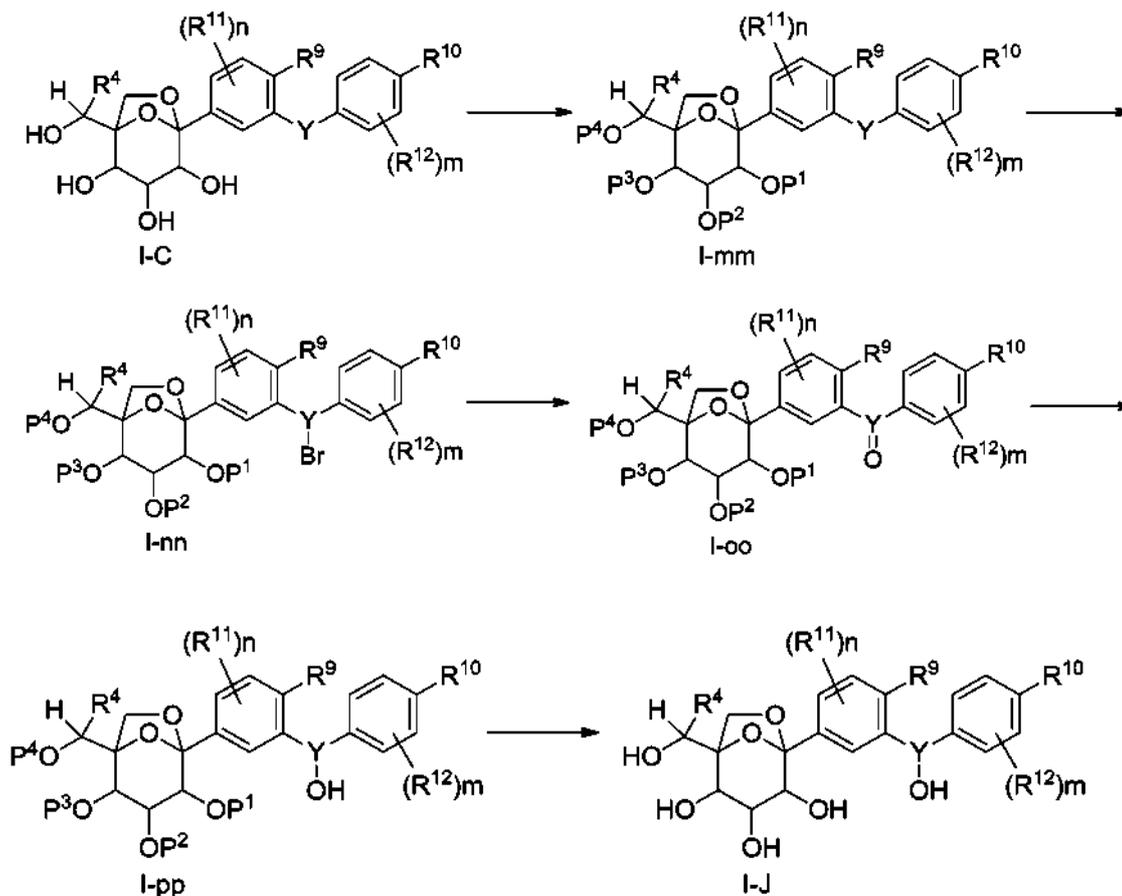
proporcionar el compuesto (I-cc). La oxidación del compuesto (I-cc) puede proporcionar el compuesto (I-dd). El grupo protector del compuesto (I-dd) puede retirarse para proporcionar el compuesto (I-ee). El compuesto (I-ee) puede reaccionar con anhídrido acético en condición alcalina para proporcionar el compuesto (I-ff). La reducción del compuesto (I-ff) en presencia de borohidruro de sodio puede proporcionar el compuesto (I-gg). El grupo protector del compuesto (I-gg) puede retirarse para proporcionar el compuesto (I-hh).

5

La oxidación del compuesto (I-hh) puede proporcionar compuesto (I-ij). El compuesto (I-ij) puede reaccionar con bromuro de metilmagnesio para proporcionar el compuesto (I-kk). El grupo protector del compuesto (I-kk) puede retirarse en presencia de un ácido o mediante catálisis de Pd/C en H₂ para proporcionar el compuesto (I-H).

10

Esquema 11

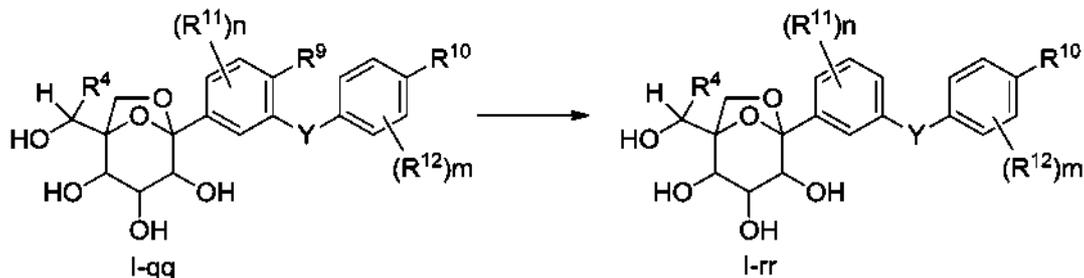


15 Los compuestos de Fórmula (I-J) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 11, en el que R⁴ es metilo; cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², Y, m y n es como se define en el presente documento; cada uno de P¹, P², P³ y P⁴ es independientemente el grupo protector de hidroxilo, el grupo protector de hidroxilo es como se define en el presente documento.

20 El compuesto (I-C) puede reaccionar con anhídrido acético en condición alcalina para proporcionar el compuesto (I-mm). El compuesto (I-mm) puede reaccionar con *N*-bromosuccinimida para proporcionar el compuesto (I-nn). La oxidación del compuesto (I-nn) puede proporcionar el compuesto (I-oo). El compuesto (I-oo) puede reaccionar con borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto (I-pp). El compuesto (I-pp) puede reaccionar con carbonato potásico en metanol para proporcionar el compuesto (I-J).

25

Esquema 12



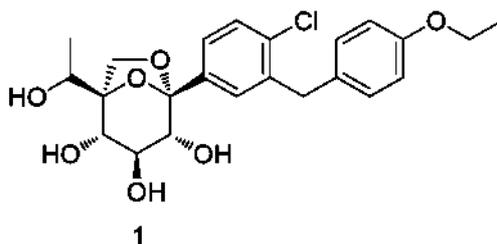
5 Los compuestos de Fórmula (I-rr) pueden prepararse mediante un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 12, en el que R^4 es metilo, etilo, acetinilo o 1-propinilo; cada uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} , Y, m y n es como se define en el presente documento; R^9 es Cl, Br o I.

10 El grupo R^9 del compuesto (I-qq) puede retirarse en condición alcalina en presencia de una catálisis de Pd/C para proporcionar el compuesto (I-rr).

Ejemplos

Ejemplo 1

15 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **1**



20 Etapa 1) (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropirano-2-ona **1b**

A una solución de N-metilmorfolina (246,8 ml, 2,24 mol) y (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropirano-2-ona **1a** (50 g, 0,28 mol, adquirido de Aladdin) en tetrahydrofurano anhidro (500 ml) se le añadió gota a gota trimetilclorosilano (213 ml, 1,68 mol) durante un periodo de 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 8 horas y se inactivó con 1 l de agua. La mezcla resultante se repartió. La capa orgánica se lavó con hidrogenofosfato de dipotasio (100 ml x 3) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc (v/v)=40/1 para dar el compuesto del título **1b** en forma de un aceite incoloro (125,2 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectrocópicos: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,17 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,89 (t, 1H), 3,81 (m, 3H), 0,18 (s, 9H), 0,17 (s, 9H), 0,15 (s, 9H), 0,11 (s, 9H).

Etapa 2) (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropirano-2-ol **1c**

35 A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxifenil)metil-benceno (30 g, 92,1 mmol, adquirido de la compañía farmacéutica Shanghai Kinsey) en tetrahydrofurano anhidro (250 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (40,3 ml, 96,7 mmol, 2,4 M en n-hexano) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 40 min y se añadió gota a gota una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropirano-2-ona **1b** (47,3 g, 101,3 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (50 ml).

40 Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78°C durante 5 horas y después se inactivó con 100 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron 150 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **1c** en forma de un aceite de color amarillo pálido (69,7 g, 100 %). Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3) (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol **1d**

A una solución de (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **1c** (65,7 g, 92,13 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió del ácido p-toluenosulfónico monohidratado (8,76 g, 46,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7 y se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por recristalización en tolueno/n-hexano(v/v) = 1/1 para dar el compuesto del título **1d** en forma de un sólido reticulado de color blanco (29,0 g, 71,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,52 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,09-3,94 (m, 4H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 1,29 (t, 3H).

Etapa 4) (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **1e**

A una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **1d** (82,2 g, 187,4 mmol) en diclorometano (800 ml) se le añadió imidazol (25,5 g, 374,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 0 °C y se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo cloruro (56,7 g, 374,7 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a 0 °C durante 2 horas. A 0 °C, la mezcla se ajustó a pH 7 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se repartió. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **1e** en forma de un aceite de color amarillo (119 g, 100 %). Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,08 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 4,02-3,88 (m, 7H), 3,67 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 0,90(s, 9H), 0,12(s, 3H), 0,09(s, 3H).

Etapa 5) *tert*-butil-dimetil-[[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]silano **1f**

A una suspensión de hidruro de sodio (65,4 g, 1,627 mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oximetil]-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **1e** (150 g, 0,271 mol) en tetrahydrofurano anhidro (800 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de añadirse a su vez bromuro de bencilo (113 ml, 951,84 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (3,91 g, 10,6 mmol), la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas y se enfrió a 0 °C y después se inactivó con 50 ml de agua. La mayoría del disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadieron 200 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **1f** en forma de un aceite de color amarillo (97 g, 43,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 12H), 7,20 (m, 3H), 7,04 (m, 4H), 6,74 (m, 2H), 4,90(m, 3H), 4,72 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,38 (t, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Etapa 6) [[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxitetrahidropiran-2-il]metanol **1g**

A una solución de *tert*-butil-dimetil-[[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]silano **1f** (84,1 g, 102,1 mmol) en tetrahydrofurano (400 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (53,4 g, 204,2 mmol) a temperatura ambiente.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **1g** en forma de un aceite de color amarillo (56,3 g, 77,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,34(m, 13H), 7,25 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 4,90 (m, 3H), 4,69 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,75 (s a, 1H), 1,38 (t, 3H).

Etapa 7) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **1h**

5 A una solución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **1g** (8,65 g, 12,19 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (6,83 g, 24,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 36 horas y se inactivó con 150 ml de agua. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **1h** en forma de un aceite de color amarillo (7,57 g, 87,8 %). Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,74 (d, 1H), 7,39-7,19 (m, 16H), 7,03-7,00 (m, 4H), 6,76 (m, 2H), 4,90 (m, 3H), 4,70 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,99-3,75 (m, 5H), 3,31 (d, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,38 (t, 3H).

15 Etapa 8) [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **1i**

20 A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **1h** (13,5 g, 19,1 mmol) en una mezcla de isopropanol/dioxano (95 ml, v/v=18/1) se le añadió hidróxido de sodio (1,22 g, 30,56 mmol) en porciones a temperatura ambiente y después se añadió formaldehído (38,7 ml, 477,5 mmol, solución al 37 % en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se ajustó a pH 7 con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=5/1 para dar el compuesto del título **1i** en forma de un aceite de color amarillo (4,63 g, 32,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,37 (m, 6H), 7,22 (m, 10H), 7,05 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 4,95 (m, 3H), 4,69 (d, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,83 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,72 (t, 1H), 1,39 (t, 3H).

30 Etapa 9) [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **1j**

35 A una solución de [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **1i** (2,49 g, 3,37 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,32 g, 1,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con 30 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=7/1 para dar el compuesto del título **1j** en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,06 g, 44,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (d, 1H), 7,40 (m, 12H), 7,30 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,88 (m, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,11-3,96 (m, 6H), 3,88 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,41 (t, 3H).

45 Etapa 10) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k**

50 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **1j** (8,53 g, 12,08 mmol) en diclorometano (350 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (6,77 g, 24,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 36 horas y se inactivó con 150 ml de agua. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **1k** en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,94 g, 60,0 %).

55 Etapa 11) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **1m**

60 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k** (3,02 g, 4,26 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,13 ml, 6,39 mmol, 3 M en tetrahidrofurano) durante un periodo de 5 min a -10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con 5 ml de agua.

65 La mezcla se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó para dar el compuesto del título **1m** en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,0 g, 65,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,48 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 10H), 7,19 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 5,04 (m, 1H),

4,80 (m, 3H), 4,30 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,98 (m, 5H), 3,79 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,13 (d, 3H).

Etapa 12) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **1**

5

A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **1m** (1,71 g, 2,36 mmol) en la mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1,30 ml) se añadieron o-diclorobenceno (1,74 g, 11,8 mmol) y Pd al 10 %/C (250 mg, 0,236 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en H₂ a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se filtró.

10

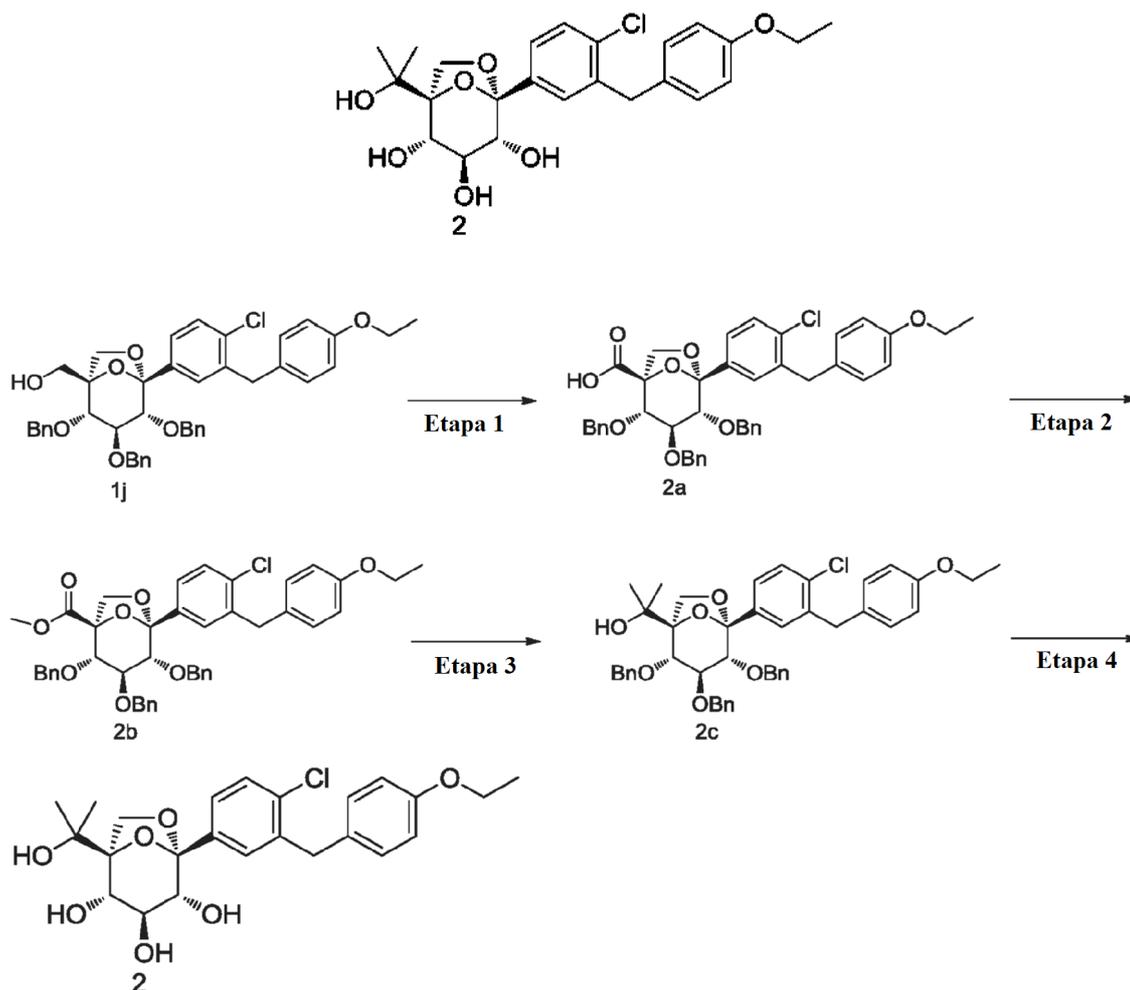
El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HPLC prep.) para dar el compuesto del título **1** en forma de un sólido de color blanco (544 mg, 51,3 %, HPLC: 99,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 451,2 [M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,71 (a, 1H), 4,51(a, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,52 (a, 1H), 3,06 (a, 1H), 1,34 (t, 3H), 0,91 (d, 3H).

15

Ejemplo 2

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(2-hidroxipropan-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **2**

20



25 Etapa 1) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-carboxílico **2a**

A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **1j** (0,36 g, 0,51 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 9 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadieron a su vez bicarbonato de sodio acuoso saturado (7,4 ml), bromuro

30

de potasio (12 mg, 0,10 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi (8 mg, 0,05 mmol) a 0 °C, y después se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (6,7 ml, cloro disponible > 5,5 %) durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta que el pH llegó a 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **2a** (0,38 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,30 (dd, 10H), 7,19 (t, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,75 (m, 3H), 4,68 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,76 (d, 1H), 1,28 (t, 3H).

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **2b**

A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **2a** (0,38 g, 0,53 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (56,9 mg, 0,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas y se inactivó con 0,5 ml de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mayoría del disolvente de la mezcla se retiró al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **2b** en forma de un aceite incoloro (155 mg, 41,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 7H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 4,82 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 4H), 3,87 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

Etapa 3) 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **2c**

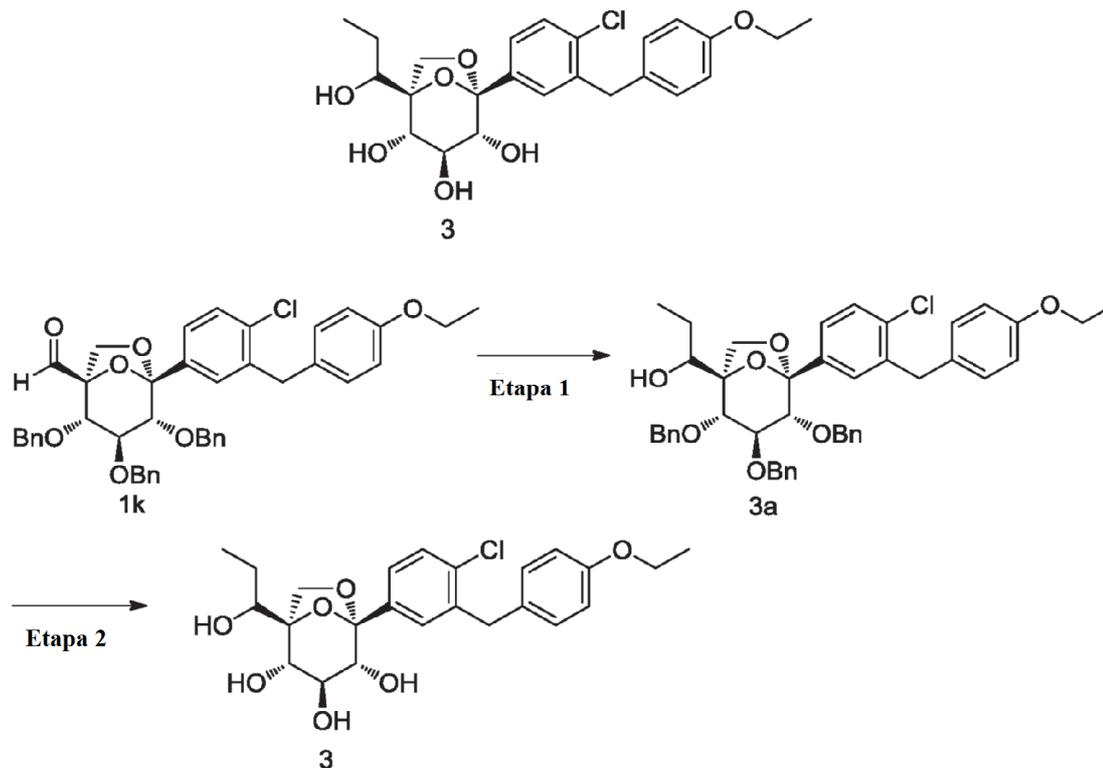
A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **2b** (155 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,42 ml, 1,27 mmol, 3 M en tetrahidrofurano) a 0 °C.

La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas, se inactivó con 2 ml de agua y se filtró. La mayoría del disolvente del filtrado se retiró al vacío. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (5 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **2c** en forma de un aceite incoloro (155 mg, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,33 (m, 10 H), 7,19 (m, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (dd, 2H), 6,74 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,05(m, 5H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Etapa 4) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(2-hidroxiopropan-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **2**

A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **2c** (155 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1,5 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (155 mg, 1,06 mmol) y Pd al 10 %/C (22 mg, 0,02 mmol) a su vez a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/2 para dar el compuesto del título **2** en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 91,8 %, HPLC: 96,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 509[M+HCOO]⁻; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,35 (s, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,46 (t, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,95 (d, 5H), 3,78 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

Ejemplo 3

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxipropil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **3**

5

Etapa 1) 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]propan-1-ol **3a**

- 10 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k** (0,3 g, 0,43 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en le etapa 10 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1,7 ml, 1,7 mmol, 1 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con 2 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (5 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **3a** en forma de un aceite incoloro (48 mg, 16,0 %).
- 15

El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 10H), 7,18(m, 5H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,96 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,23 (d, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 0,93(t, 3H).

20

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxipropil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,4-triol **3**

25

A una solución de 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]propan-1-ol **3a** (42 mg, 0,06 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 5 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (41,16 mg, 0,28 mmol) y Pd al 10 %/C (5,72 mg, 0,006 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó para dar el compuesto del título **3** en forma de un sólido de color amarillo pálido (76,5 mg, 51,0 %, HPLC: 94,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 465,1[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,06(d, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,76 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,36 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

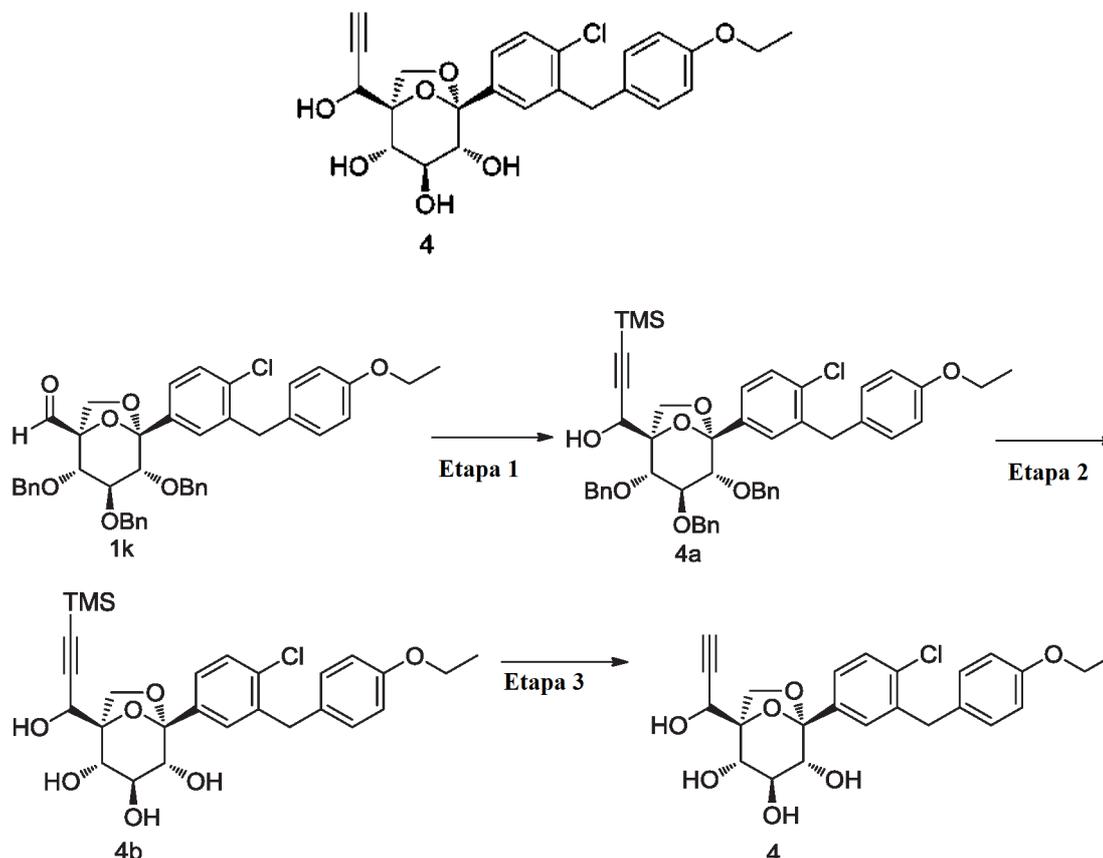
30

35

Ejemplo 4

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **4**

5



10 Etapa 1) 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]-3-trimetilsilil-prop-2-in-1-ol **4a**

15 A una solución de trimetilsililacetileno (752 mg, 7,66 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (3,7 ml, 5,93 mmol, 1,6 M en hexano) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi -5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k** (2,7 g, 3,83 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 10 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con 20 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=8/1 para dar el compuesto del título **4a** en forma de un aceite incoloro (0,65 g, 24,8 %).

25 El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (m, 9H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,89 (m, 4H), 4,64 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,04 (m, 6H), 3,87 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,45 (d, 1H), 1,40 (t, 3H), 0,22 (s, 9H).

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-3-trimetilsilil-prop-2-inil)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-2,3,4-triol **4b**

30 A una solución de 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octan-1-il]-3-trimetilsilil-prop-2-in-1-ol **4a** (0,65 g, 0,81 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota tricloruro de boro (8,89 ml, 8,89 mmol, 1 M en diclorometano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Después de la adición, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y se ajustó a pH 6~7 con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml

35

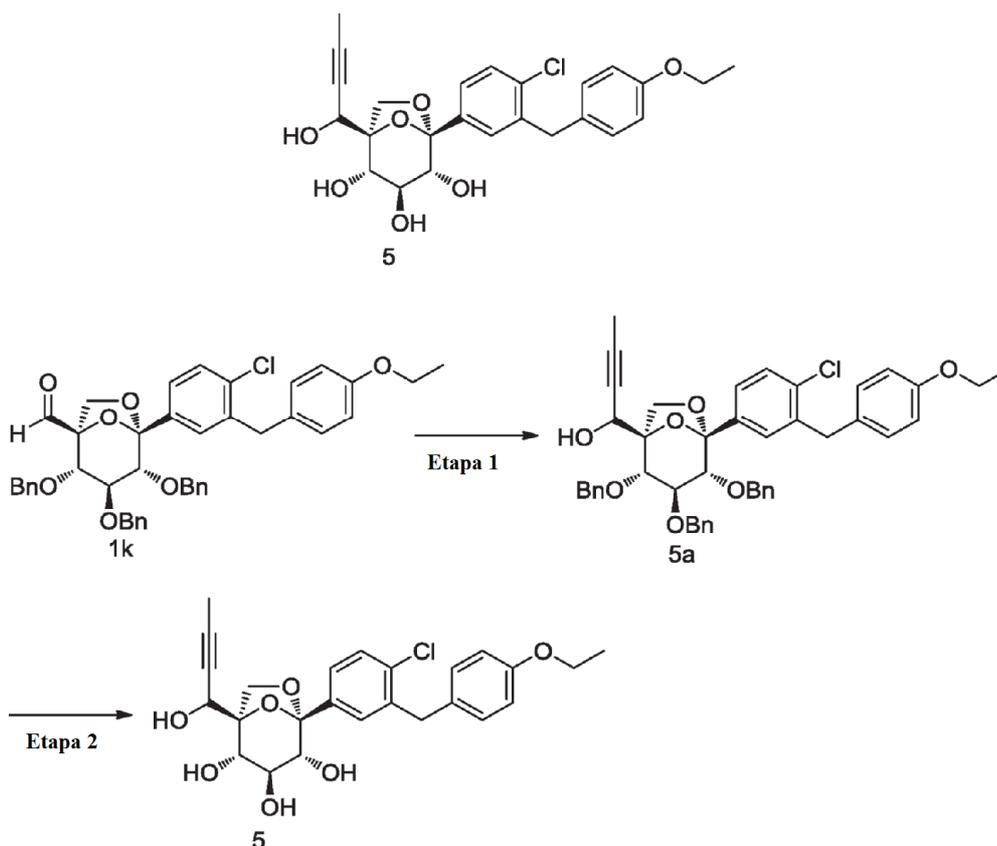
x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **4b** en forma de un aceite de color rojo (0,43 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,69 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,65 (d, 1H), 1,42 (t, 3H), 0,21 (s, 9H).

Etapa 3) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **4**

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-3-trimetilsilil-prop-2-inil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **4b** (0,44 g, 0,82 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se le añadió hidróxido de sodio (32,9 mg, 8,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6~7 con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **4** (56 mg, 14,7 %, HPLC: 84,2 %) en forma de un aceite incoloro. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 461, 1[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,41 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,97 (m, 5H), 3,81 (s, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,51 (m, 1H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 5

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-but-2-in-1-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **5**



Etapa 1) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]but-2-in-1-ol **5a**

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k** (0,2 g, 0,28 mmol), obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 10 del ejemplo 1) en tetrahydrofurano anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de 1-propinilmagnesio (1,1 ml, 0,57 mmol, 0,5 M en tetrahydrofurano) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se inactivó con 1,5 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con

acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=8/1 para dar el compuesto del título **5a** en forma de un aceite incoloro (145 mg, 69 %).

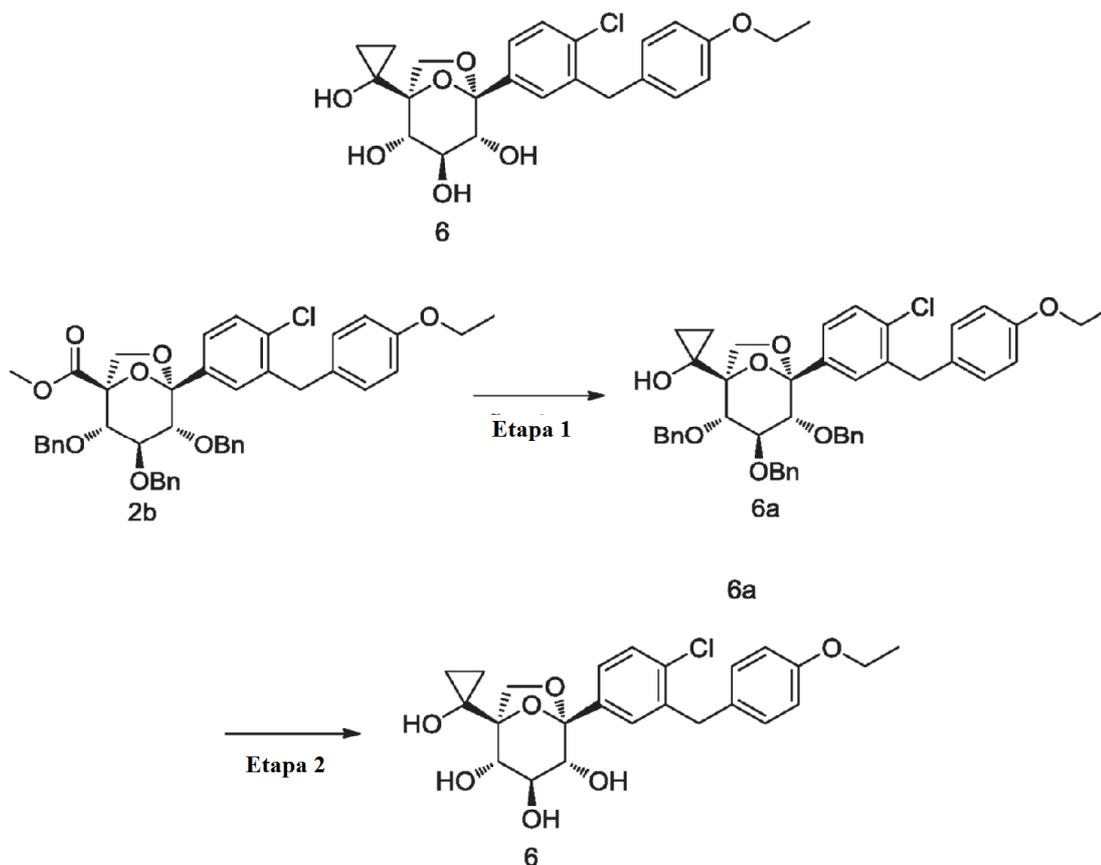
El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,32(m, 8H), 7,28 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,37 (t, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,96 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 2,35 (d, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,38 (t, 3H).

Etapla 2) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxibut-2-inil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **5**

A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]but-2-in-1-ol **5a** (0,71 g, 0,95 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota tricloruro de boro (9,5 ml, 9,5 mmol, 1 M en diclorometano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con 5 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (42 mg, 10,0 %, HPLC: 91,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 475[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,63 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39(m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,48 (t, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 6

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxiciclopropil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4- triol **6**



Etapa 1) 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]ciclopropanol **6a**

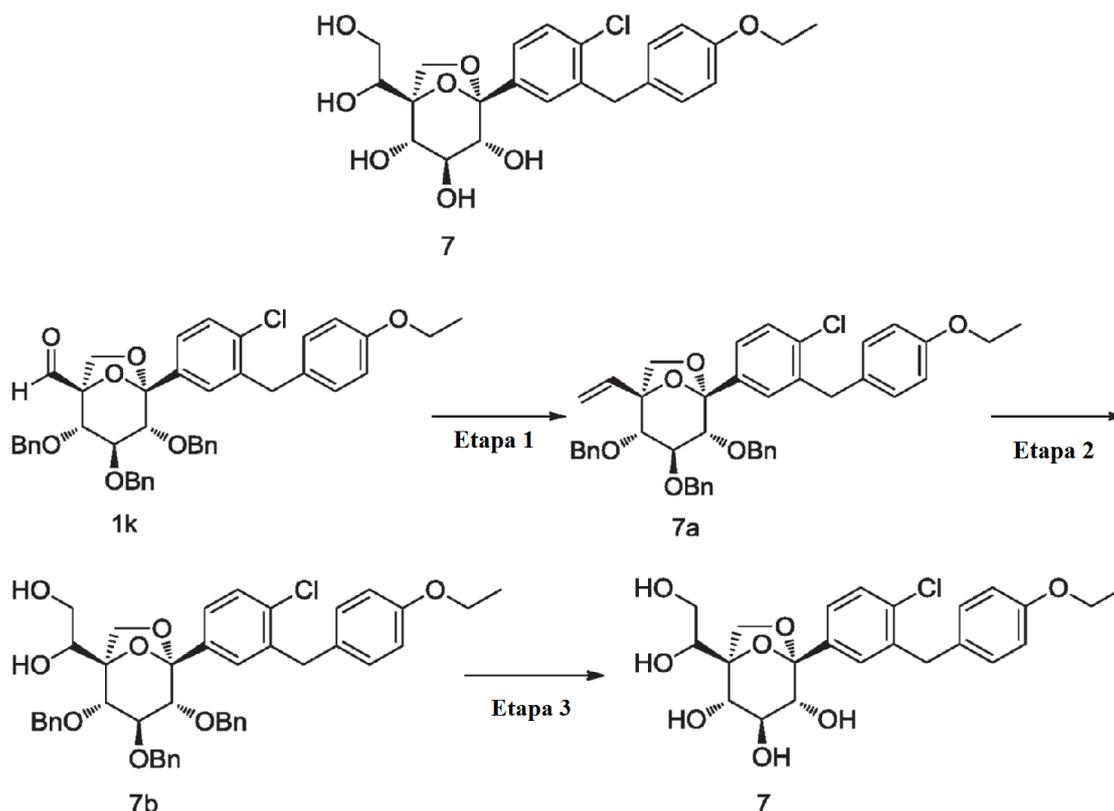
5 A una solución de tetraisopropanolato de titanio (54 mg, 0,19 mmol) y (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **2b** (100 mg, 0,14 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 2 del ejemplo 2) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (0,38 ml, 0,38 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **6a** en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 15,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31 (m, 13H), 7,17 (m, 3H), 7,06(m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,99 (m, 3H), 3,80 (d, 1H), 3,62 (t, 1H), 3,26 (s, 1H), 1,38 (t, 3H), 0,78 (m, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,59 (m, 1H).

Etapa 2) 1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxiciclopropil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **6**

20 A una solución de 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]ciclopropanol **6a** (75 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1,5 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (74,97 mg, 0,51 mmol) y Pd al 10 %/C (15 mg, 0,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con un mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/4 para dar el compuesto del título **6** en forma de un aceite incoloro (24 mg, 50,0 %, HPLC: 83,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 463,1[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,10(m, 2H), 6,84 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 0,55 (m, 4H).

Ejemplo 7

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1,2-dihidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **7**



Etapa 1) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-vinil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano **7a**

5 A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,53 g, 7,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,9 ml, 7,10 mmol, 2,4 M en n-hexano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, y después se añadió una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k** (1,0 g, 1,42 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 10 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) durante un periodo de 30 min)

10 La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 min a -78 °C y a temperatura ambiente durante 4 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **7a** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,45 g, 45,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 10H), 7,22 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,11 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,90 (m, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,10 (m, 5H), 3,88 (d, 1H), 3,68 (m, 3H), 1,40 (t, 3H).

20 Etapa 2) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etano-1,2-diol **7b**

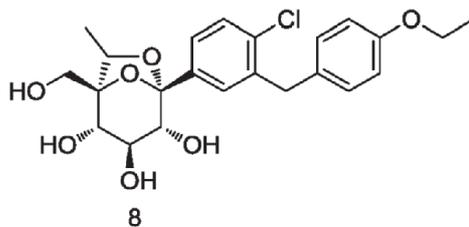
25 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-vinil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano **7a** (1,4 g, 1,99 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron a su vez 4-metilmorfolina (1,0 ml, 2,99 mmol) y tetraóxido de osmio (5 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se inactivó con 10 ml de bisulfito de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=4/1 para dar el compuesto del título **7b** en forma de un aceite espeso incoloro (0,9 g, 61,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,41 (m, 1H), 7,36 (m, 12H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 4,88 (m, 4H), 4,37 (dd, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 1,42 (t, 3H).

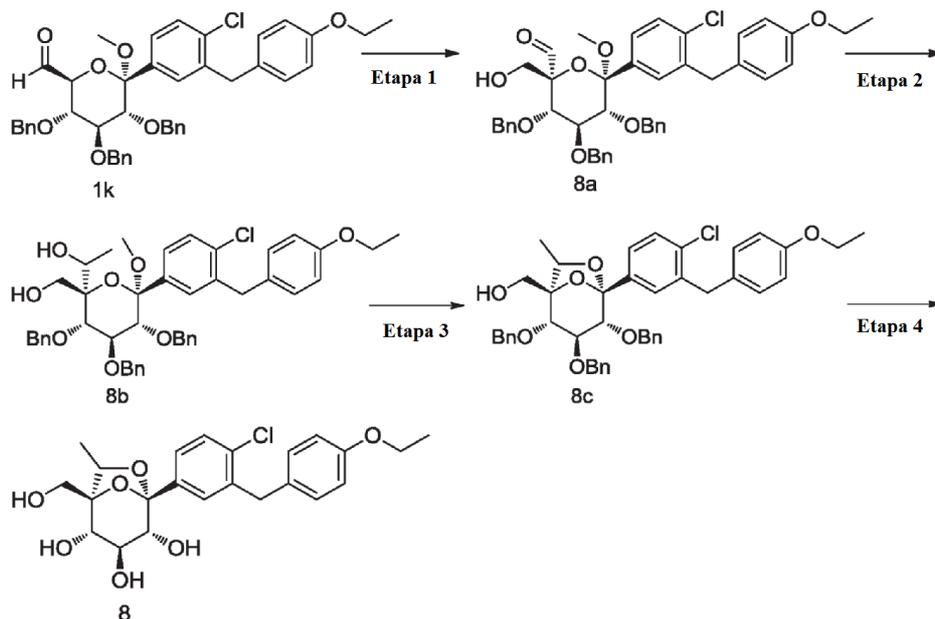
35 Etapa 3) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1,2-dihidroxi)etil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **7**

40 A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etano-1,2-diol **7b** (0,9 g, 1,22 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 15 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (0,82 ml, 6,1 mmol) y Pd al 10 %/C (36 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 5 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **7** en forma de un sólido de color blanco (94 mg, 9,43 %, HPLC: 99,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 467,3[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,40 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,00 (m, 5H), 3,66 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 8

50 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-7-metil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **8**





Etapa 1) (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **8a**

5

A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **1h** (0,82 g, 1,16 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 7 del ejemplo 1) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron a su vez 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,02 ml, 0,12 mmol) y formaldehído (1,7 ml, 23,2 mmol, 37 % en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se inactivó con 10 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 1 y 10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 3) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=5/1 para dar el compuesto del título **8a** en forma de un aceite de color amarillo (0,56 g, 65,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,99 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,34-7,24 (m, 13H), 7,07 (dd, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 5,38 (dd, 1H), 4,84 (m, 3H), 4,72 (d, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,92 (c, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,57 (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

10

15

20

Etapa 2) 1-[(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]etanol **8b**

25

A una solución de (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **8a** (1,38 g, 1,88 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,9 ml, 5,63 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min en N₂ y se inactivó con 10 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mayoría del disolvente de la mezcla se retiró al vacío. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (5 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=8/1 para dar el compuesto del título **8b** en forma de un aceite incoloro (414 mg, 30,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 5H), 7,30-7,23 (m, 8H), 7,00 (m, 4H), 6,74 (d, 2H), 5,03 (t, 1H), 4,72 (m, 4H), 4,53 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,23 (d, 3H).

35

Etapa 3) [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-7-metil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **8c**

40

A una solución de 1-[(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]etanol **8b** (0,6 g, 0,80 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (27,5 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con 5 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y después con cloruro de

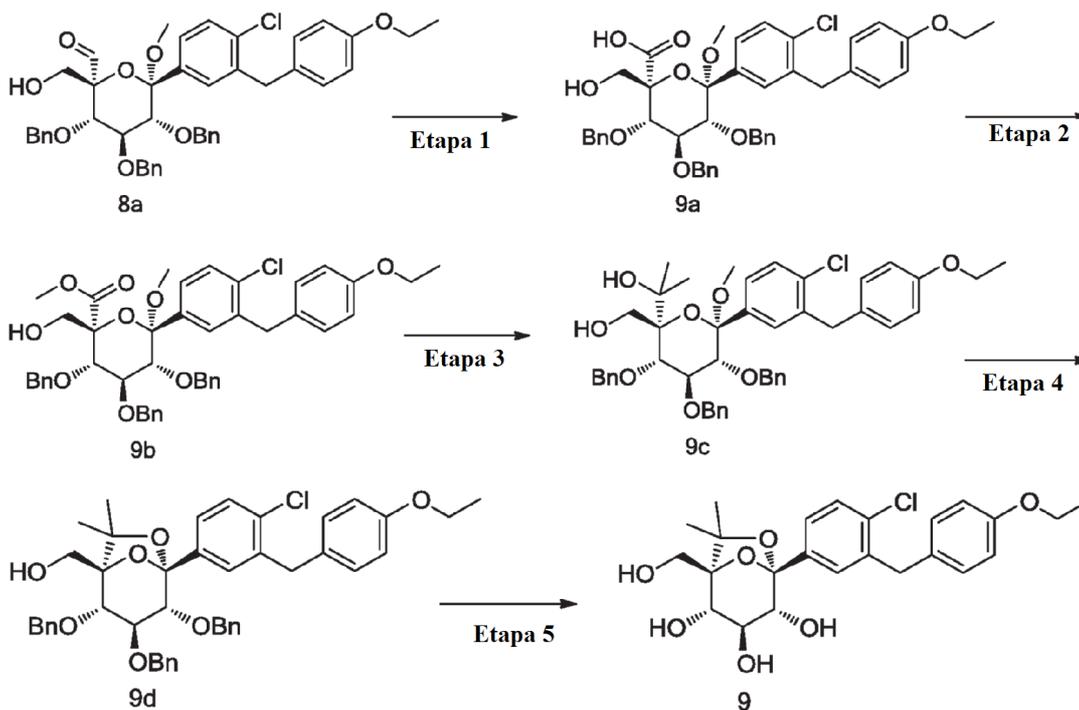
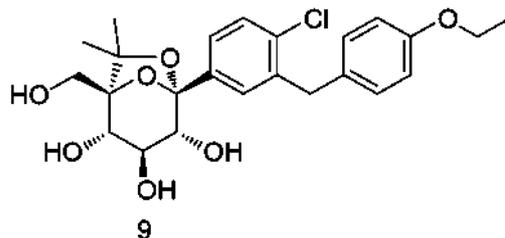
sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **8c** en forma de un aceite incoloro (258 mg, 44,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,41 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 6H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 2H), 4,86 (m, 3H), 4,74 (d, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 3H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,77 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 1,56 (d, 3H), 1,38 (t, 3H).

Etapa 4) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-7-metil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **8**

A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-7-metil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **8c** (258 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 15 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (0,21 ml, 1,82 mmol) y Pd al 10 %/C (19,3 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H_2 durante 4,5 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **8** en forma de un polvo de color blanco (98 mg, 59 %, HPLC: 97,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z : 451,1[M+H] $^+$; y RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 3,96 (m, 5H), 3,76 (dd, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 9

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-7,7-dimetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **9**



Etapa 1) ácido (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carboxílico **9a**

5 A una solución de (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **8a** (1,40 g, 1,98 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 8) en *tert*-butanol (10 ml) se le añadieron a su vez fosfato monopotásico (2,43 g, 17,82 mmol) y 2-metilbut-2-eno (68,88 mg, 97,02 mmol) a temperatura ambiente, y después se añadieron clorito de sodio (1,26 g, 13,90 mmol) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a 35 °C durante 24 horas y se inactivó con 10 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El *tert*-butanol se retiró al vacío. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **9a** en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,50 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 2) (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo **9b**

20 A una solución de ácido (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carboxílico **9a** (1,00 g, 1,33 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron a su vez yoduro de potasio (0,10 ml, 1,60 mmol) y hidróxido de sodio (53,20 mg, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas y se inactivó con 15 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 4), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **9b** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,52 g, 51,0 %).

25 Etapa 3) 2-[(2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]propan-2-ol **9c**

30 A una solución de (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo **9b** (0,52 g, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,26 ml, 6,78 mmol, 3 M en éter etílico) a -5 °C en N₂. La mezcla se agitó a 60 °C durante 21 horas y se inactivó con 5 ml de agua. La mayoría del disolvente de la mezcla se retiró. Al residuo se le añadieron 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **9c** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,23 g, 43,6 %).

40 Etapa 4) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-7,7-dimetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **9d**

45 A una solución de 2-[(2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]propan-2-ol **9c** (0,23 g, 0,30 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (25,30 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y se inactivó con 15 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (15 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **9d** en forma de un aceite incoloro (50,00 mg, 28 %).

50 Etapa 5) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-7,7-dimetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **9**

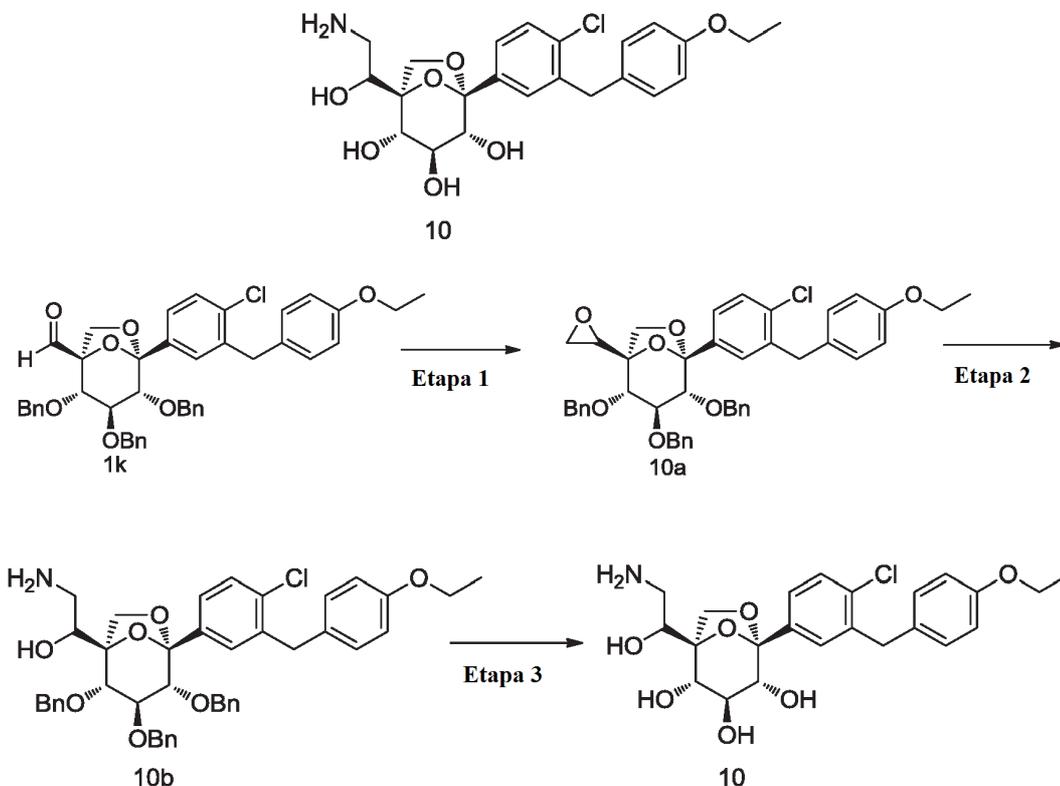
55 A una solución de [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-7,7-dimetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **9d** (50,00 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 5 ml) se le añadieron *o*-diclorobenceno (0,04 ml, 0,35 mmol) y Pd al 10 %/C (42,40 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 2 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **9** en forma de un aceite incoloro (13,00 mg, 46,0 %, HPLC: 94,04 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion neg.) m/z: 509 [M+HCOO]⁻; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,40 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,30 (t, 3H), 0,95 (s, 3H).

60

Ejemplo 10

(1R,2S,3S,4R,5S)-1-(2-Amino-1-hidroxi-etil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **10**

5



Etapa 1) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(oxiran-2-il)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano **10a**

10

A una suspensión de hidruro de sodio (102 mg, 2,55 mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en sulfóxido de dimetilo anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,61 g, 2,76 mol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, y después una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carbaldehído **1k** (1,5 g, 2,13 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 10 del ejemplo 1) en sulfóxido de dimetilo anhidro (20 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de 40 ml de agua lentamente y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron a su vez con agua (30 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **10a** en forma de un aceite incoloro (0,96 g, 62,9 %).

15

20

Etapa 2) 2-amino-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1] octan-1-il]etanol **10b**

25

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(oxiran-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano **10a** (0,4 g, 0,56 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=1/2, 9 ml) se le añadió hidróxido de amonio (2 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron a su vez con agua (30 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=6/1 para dar el compuesto del título **10b** en forma de un aceite incoloro (0,21 g, 51,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,26 (m, 6H), 7,18 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,77 (m, 3H), 4,26 (d, 1H), 4,11 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,85 (t, 1H), 3,71 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,26 (t, 3H).

30

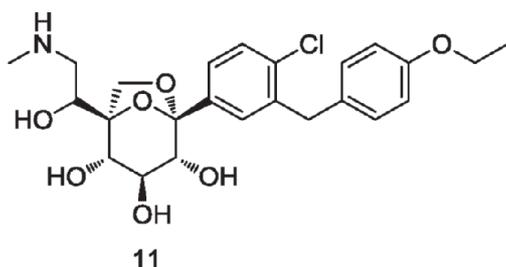
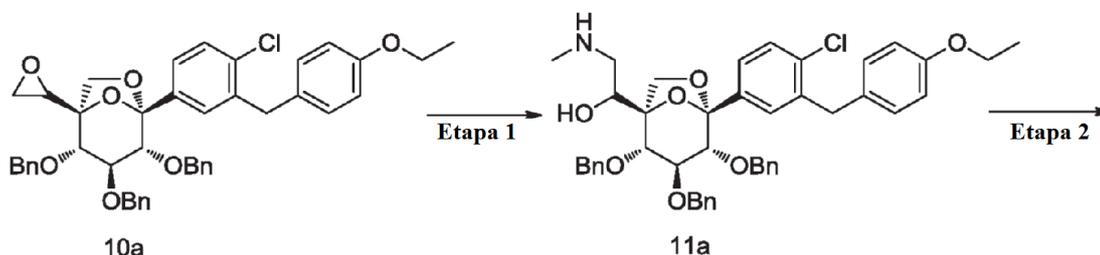
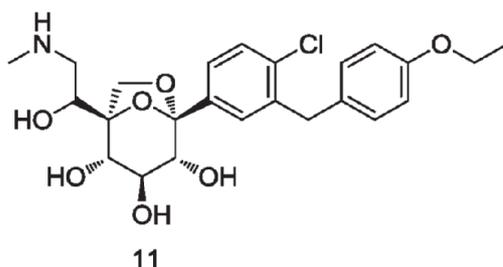
35

Etapa 3) (1R,2S,3S,4R,5S)-1-(2-amino-1-hidroxi-etil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **10**

A una solución de 2-amino-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **10b** (205 mg, 0,28 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 25 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,16 ml, 1,42 mmol) y Pd al 10 %/C (32 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (v/v=1/4, 10 ml x 2) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **10** en forma de un aceite incoloro (36 mg, 25,7 %, HPLC: 98,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 466,0[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,73 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,52 (d, 2H), 5,02 (d, 2H), 3,95 (m, 5H), 3,72 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,28 (t, 3H).

15 Ejemplo 11

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **11**



20

Etapa 1) 2-(metilamino)-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **11a**

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(oxiran-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano **10a** (50 mg, 0,56 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 10) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=2/1,9 ml) se le añadió una solución de metilamina (1 ml, 1,25 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron a su vez con agua (10 ml x 2) y salmuera saturada (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **11a** en forma de un sólido de color blanco (37,4 mg, 71,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,41 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 6H), 7,17 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,75 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,82 (m, 2H),

3,72 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

Etapa 2) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **11**

5

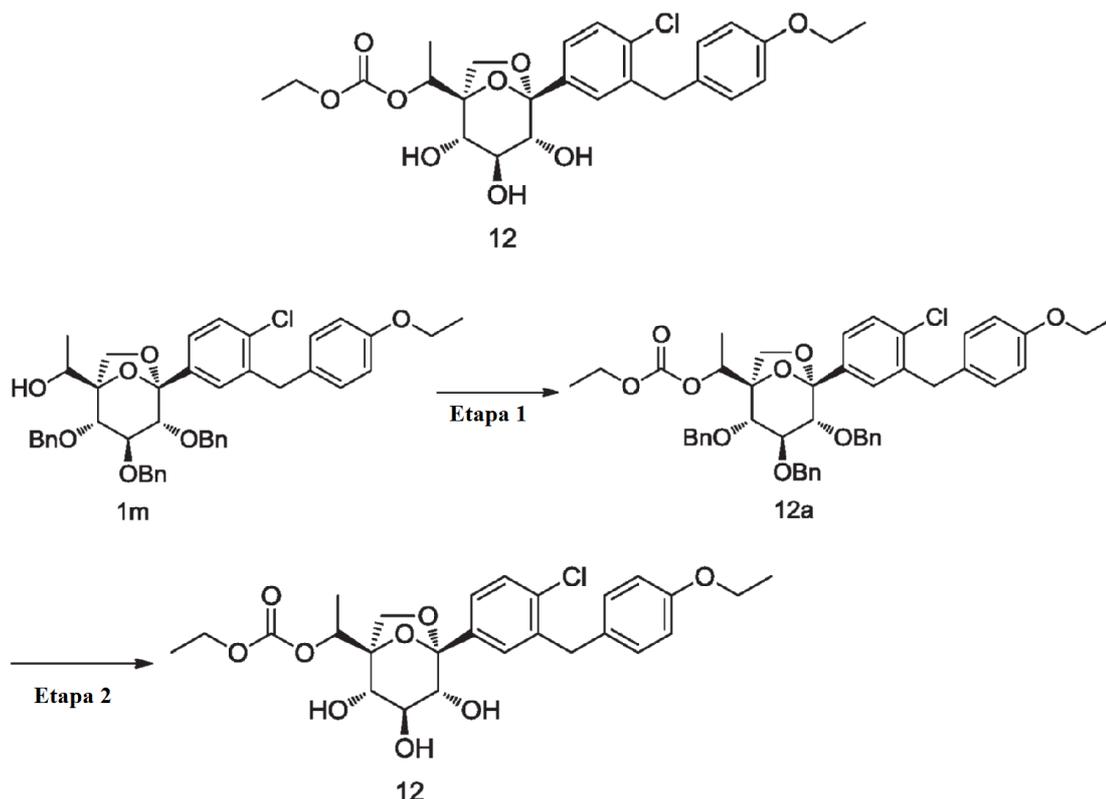
A una solución de 2-(metilamino)-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **11a** (0,23 g, 0,31 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 5 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,17 ml, 1,53 mmol) y Pd al 10 %/C (34,5 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (v/v=1/4, 5 ml x 2) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **11** en forma de un sólido de color amarillo claro (150 mg, 100 %, HPLC: 87,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 466,0[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,34 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,64 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,99 (m, 5H), 3,73 (m, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,84 (t, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

15

Ejemplo 12

Etilcarbonato de 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **12**

20



Etapa 1) Etilcarbonato de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **12a**

25

A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **1m** (0,2 g, 0,28 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 11 del ejemplo 1) en diclorometano (20 ml) se le añadieron a su vez clorofornato de etilo (0,26 ml, 2,8 mmol), trietilamina (0,78 ml, 5,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (aprox. 5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla resultante se inactivó con 20 ml de cloruro de amonio saturado y después se extrajo con diclorometano (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **12a** en forma de un sólido de color amarillo claro (73,6 mg, 33,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 (s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 10H), 7,22 (dd, 5H), 7,08 (d, 2H),

35

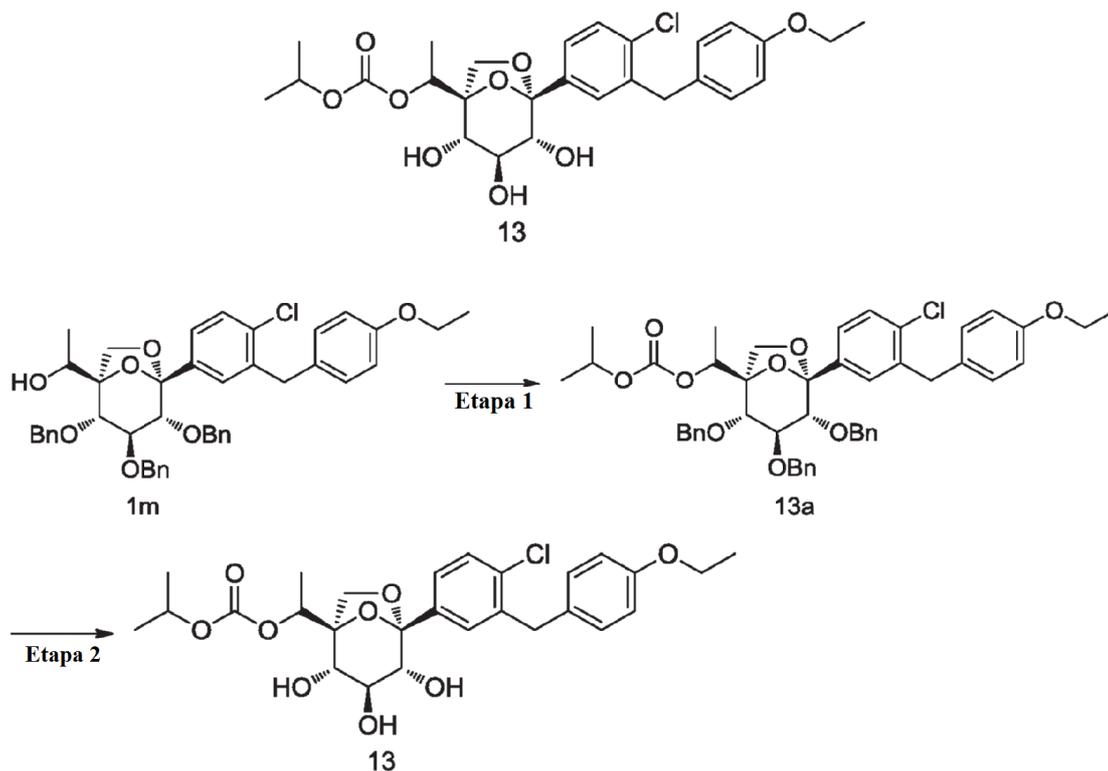
6,91 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,97 (d,1H), 4,90 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 4,04 (d, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 3H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,66 (d,1H), 1,41 (t, 3H), 1,29 (m, 6H).

5 Etapa 2) Etilcarbonato de 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **12**

A una solución de etilcarbonato de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **12a** (76,3 g, 0,09 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,05 ml, 0,48 mmol) y Pd al 10 %/C (12 mg, 0,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/4 para dar el compuesto del título **12** en forma de un sólido de color amarillo claro (38 mg, 60 %, HPLC: 89,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 523,2 [M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,40 (m,2H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,59 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,93 (m,1H), 4,14 - 4,02 (m, 3H), 4,02 - 3,92 (m, 4H), 3,55 (d,2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 1,31 (m,6H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 13

20 Isopropilcarbonato de 1-[(1S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **13**



25 Etapa 1) Isopropilcarbonato de 1-[(1R,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **13a**

A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **1m** (0,4 g, 0,56 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 1) en diclorometano (30 ml) se le añadieron a su vez cloroformiato de isopropilo (1,0 ml, 8,34 mmol), trietilamina (1,55 ml, 11,1 mmol) y 4-dimetil aminopiridina (cat.5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se inactivó con 20 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y después se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre salmuera anhidra y se filtraron.

35 El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **13a** en forma de un sólido de color amarillo claro (244 mg, 54,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,41-7,30 (m, 10H), 7,24-7,11 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,90 (m,2H), 6,76 (m, 2H), 5,01-4,80 (m, 3H), 4,79 (m, 3H), 4,32

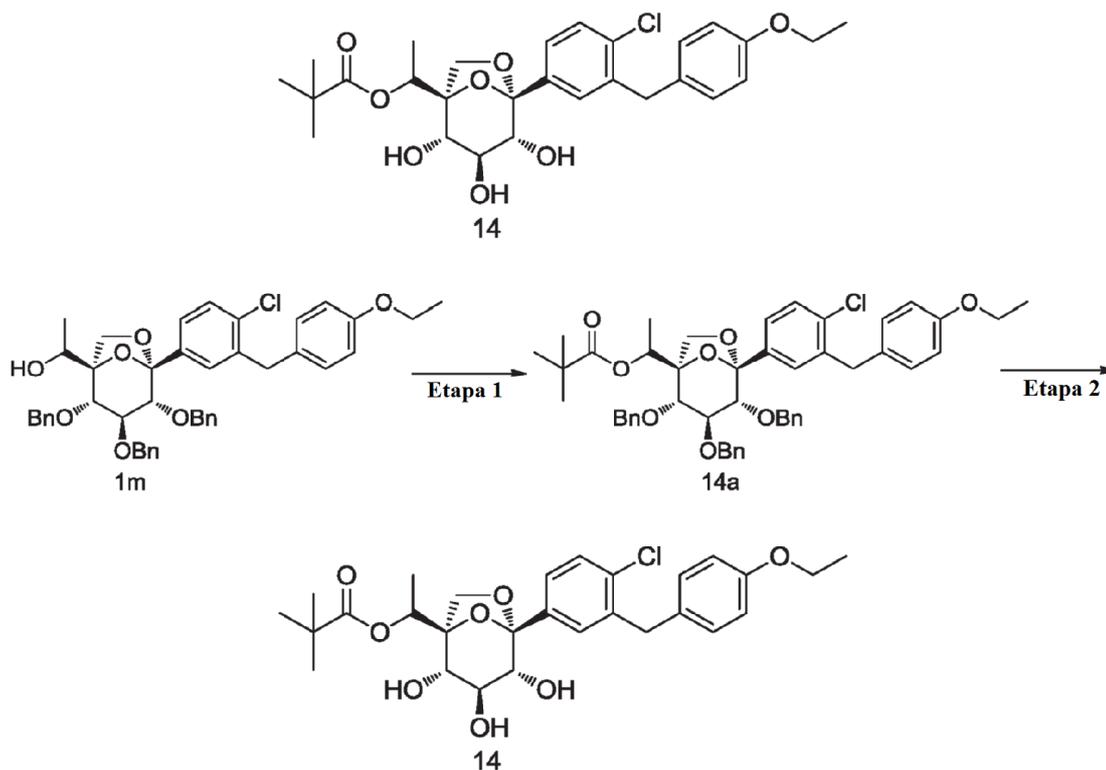
(d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,05-3,81 (m, 5H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,66 (d, 1H), 1,40 (t, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,26(m, 6H).

Etapa 2) isopropilcarbonato de 1-[(1S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **13**

5 A una solución de isopropilcarbonato de 1-[(1R,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil) metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **13a** (244 mg, 0,3 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (0,16 ml, 1,5 mmol) y Pd al 10 %/C (36 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=4/1 para dar el compuesto del título **13** en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 75,0 %, HPLC: 92,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM(IEN, ion pos.) m/z:537,3[M+H]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,40 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,84(m, 2H), 5,58 (s a, 1H), 5,04 (s a, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,50-3,98 (m, 5H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 1,23-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 14

Pivalato de 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **14**



Etapa 1) 2,2-Dimetilpropanoato de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **14a**

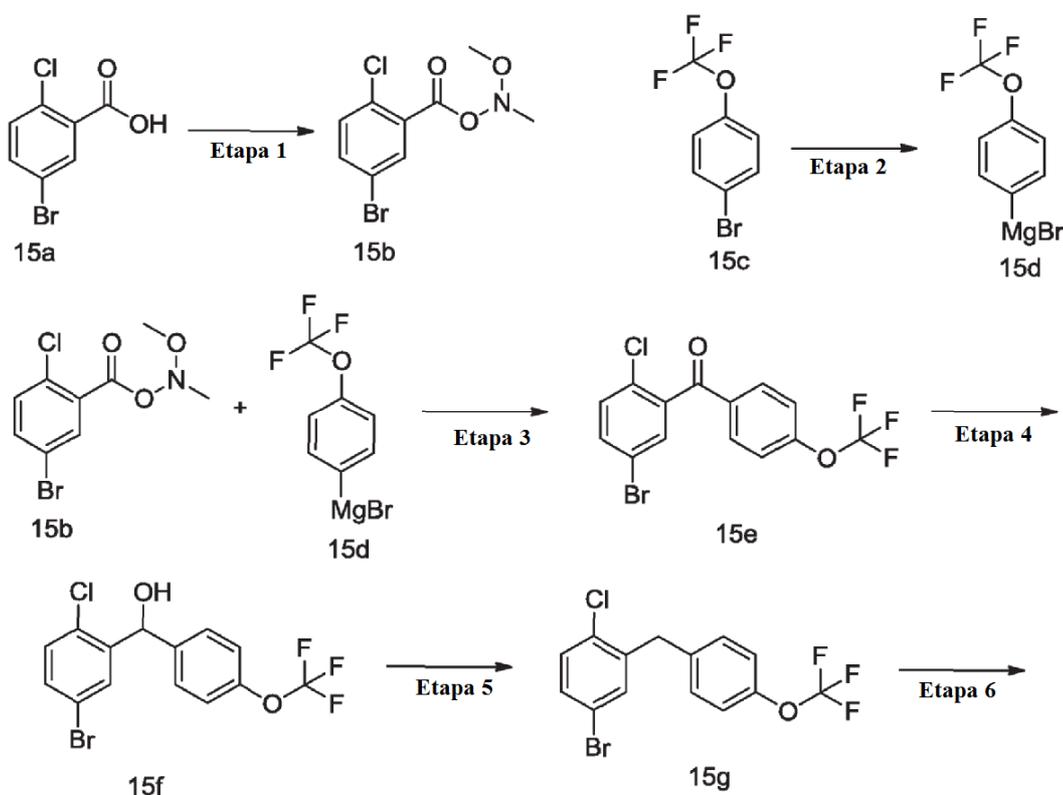
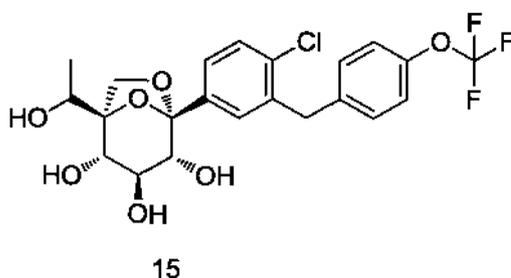
25 A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **1m** (0,4 g, 0,56 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 11 del ejemplo 1) y pivalato de clorometilo (0,36 ml, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (77,8 mg, 1,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 48 horas. La mezcla resultante se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y después con salmuera saturada (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **14a** en forma de un aceite de color amarillo claro (125 mg, 27,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,42 - 7,30 (m, 10H), 7,28 - 7,15 (m, 6H), 7,07 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,89 - 4,82 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,11 - 3,80 (m, 7H), 3,86 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,20 (s, 9H).

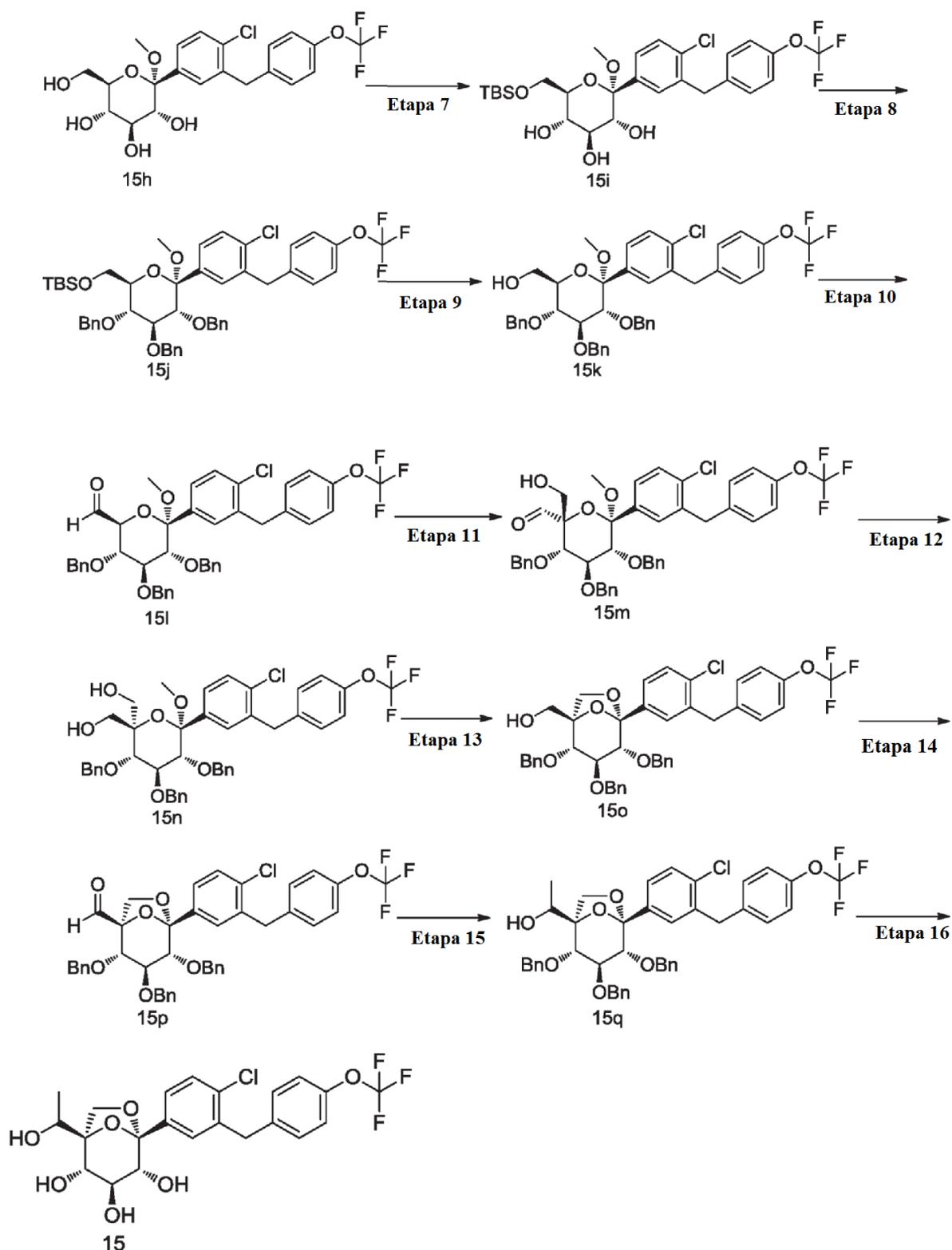
Etapa 2) 1-[(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etil-2,2-dimetilpropanoato **14**

5 A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etilo **14a** (120 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (0,08 ml, 0,72 mmol) y Pd al 10 %/C (19 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=4/1 para dar el compuesto del título **14** en forma de un sólido de color blanco (62,3 mg, 77,6 %, HPLC: 85,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM(IEN, ion pos.) m/z: 580,3[M+HCOO]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 5,38 (s a, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,47 (m, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,23 (d, 3H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 15

15 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **15**





5 Etapa 1) 1-(5-bromo-2-clorofenil)-2-[metoxi(metil)amino]etanona **15b**

A una solución de clorhidrato de *N,O*-dimetil de hidroxilamina (1,0 g, 10,25 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trietilamina (3,10 g, 30,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido a su vez de la adición del ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico **15a** (2,41 g, 10,25 mmol, comprado de Beijing yu xiang hui da chemical co., LTD) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (3,13 g, 12,3 mmol). La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 23 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 40 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo

(40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15b** en forma de un sólido de color blanco (2,90 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 2) bromo-[4-(trifluorometoxi)fenil]magnesio **15d**

A un matraz seco y libre de oxígeno que contenía magnesio (0,20 g, 7,97 mmol) y yodo (catalítico, 5 mg) en protección de N₂ se le añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno **15c** (1,60 g, 6,63 mmol, Accela ChemBio Co. Ltd) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). La velocidad de goteo se controló para mantener la mezcla ligeramente en ebullición. El compuesto del título **15d** se obtuvo en forma de una solución de color pardo claro. Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 3) (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanona **15e**

A la solución de 1-(5-bromo-2-clorofenil)-2-[metoxi(metil)amino]etanona **15b** (0,74 g, 2,65 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió bromo-[4-(trifluorometoxi)fenil]magnesio **15d** proporcionado a partir de la última etapa a 0 °C en N₂. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de salmuera saturada, y después se añadieron a su vez 20 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. La mezcla se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc (v/v)=50/1 para dar el compuesto del título **15e** en forma de un sólido de color blanco (415 mg, 41,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,88 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 2H).

Etapa 4) (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanol **15f**

A la solución de (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanona **15e** (5,0 g, 13,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano seco/metanol (v/v=1/1,20 ml) se le añadió bromhidruro de sodio (0,98 g, 26,0 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15f** en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,0 g, 99,5 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 5) 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]benceno **15g**

A una solución de (5-bromo-2-cloro-fenil)-[4-(trifluorometoxi)fenil]metanol **15f** (5,0 g, 13,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió silicano de trietilo (4,57 g, 39,0 mmol) a 0 °C y después se añadió lentamente éter etílico de fluoruro de boro (3,72 g, 26,0 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y después se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE para dar el compuesto del título **15g** en forma de un aceite incoloro (3,69 g, 77,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,08 (s, 2H).

Etapa 6) (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **15h**

A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]benceno **15g** (3,69 g, 9,67 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (6 ml, 14,5 mmol, 2,4 M en hexano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona **1b** (6,77 g, 14,5 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C hasta que se consumió el 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]benceno **15g**. Y después se añadió una solución de ácido metanosulfónico (2,79 g, 29,0 mmol) en metanol (40 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml), y después se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15h** en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,71 g, 97,9 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 7) (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 **15i**

5 A una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **15h** (1,0 g, 2,09 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron a su vez imidazol (0,57 g, 8,39 mmol), *terc*-butildimetilsililo cloruro (0,63 g, 4,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7 y se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2).
10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15i** en forma de un aceite de color amarillo (1,37 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 8) *terc*-butil-dimetil-[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi] silano **15j**

15 A una solución de (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 **15i** (1,37 g, 1,69 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,20 g, 8,45 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, y después se añadieron a su vez bromuro de bencilo (1,45 g, 8,45 mmol) y tetrabutilamonio yoduro (0,06 g, 0,17 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15j** en forma de un aceite de color amarillo (1,9 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

25 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]metanol **15k**

30 A una solución de *terc*-butil-dimetil-[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]silano **15j** (5,27 g, 6,43 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (9,64 ml, 9,64 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 45 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2).

35 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=8/1 para dar el compuesto del título **15k** en forma de un aceite de color amarillo (1,70 g, 35,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45-7,30 (m, 13H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,99-4,87 (m, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,56 (d 1H), 4,25-4,11 (m, 2H), 3,95 (m, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,33 (d, 1H), 3,09 (s, 3H).
40

Etapa 10) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **15l**

45 A una solución 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 **15k** (100 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (112 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml) y se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La filtración se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15l** en forma de un aceite de color amarillo (101 mg, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.
50

Etapa 11) (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **15m**

55 A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **15l** (100 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron a su vez formaldehído (72,3 mg, 2,47 mmol, solución al 37 % en peso) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (16,3 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla resultante se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15m** en forma de un aceite de color amarillo (108 mg, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.
60

65

Etapa 12) [(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 **15n**

5 A una solución de (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **15m** (1,26 g, 1,59 mmol) en metanol anhidro (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (120 mg, 23,18 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15n** en forma de un aceite de color amarillo (570 mg, 46,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,58 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,25 (m, 8H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (m, 4H), 4,94 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,14 (dd, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,18 (s, 3H).

15 Etapa 13) [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **15o**

20 A una solución de [(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 **15n** (0,57 g, 0,72 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,22 ml, 2,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **15o** en forma de un aceite de color amarillo pálido (475 mg, 88,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ (ppm): 7,59 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 12H), 7,17 (m, 5H), 6,84 (d, 2H), 5,22 (t, 1H), 4,78 (m, 4H), 4,32 (d, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,95 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,59 (dd, 1H), 3,52 (d, 1H).

30 Etapa 14) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **15p**

35 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **15o** (0,7 g, 0,94 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (0,79 g, 2,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y se filtró. El filtrado se lavó a su vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml x 2) y con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **15p** en forma de un aceite de color amarillo (0,71 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

40 Etapa 15) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **15q**

45 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **15p** (0,71 g, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,64 ml, 1,91 mmol, 3 M en tetrahidrofurano) en N₂ a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml). A la mezcla se le añadieron 20 ml de cloruro de sodio acuoso saturado y la mezcla resultante se repartió.

50 La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **15q** en forma de un aceite incoloro (104 mg, 14,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 9H), 7,25 - 7,14 (m, 6H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,97 (dd, 2H), 4,81 (d, 2H), 4,29 (d 2H), 4,13 - 4,07 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (d 1H), 3,69 (d, 1H), 3,58(s,1H), 1,21 (d, 3H).

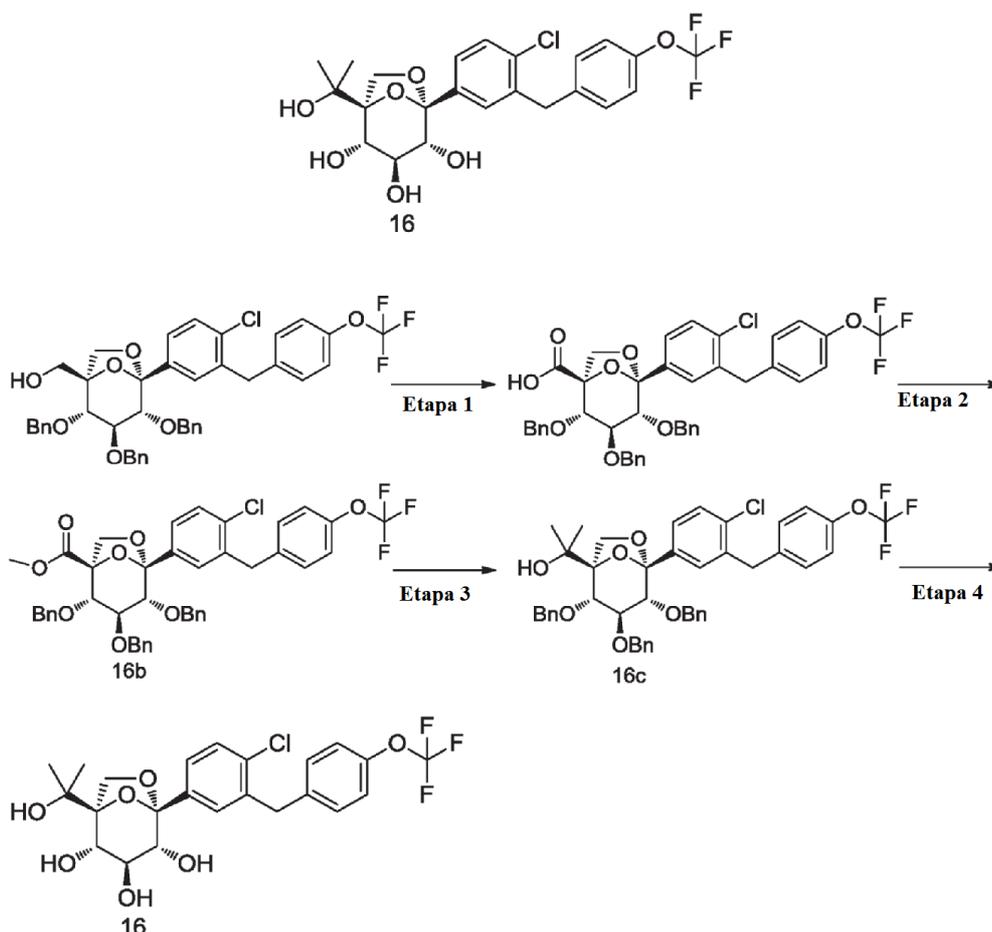
60 Etapa 16) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **15**

65 A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **15q** (102 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (95 mg, 0,65 mmol) y Pd al 10 %/C (41 mg, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en H₂ a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/5 para dar el compuesto del título **15** en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 28,2 %, HPLC: 96,2 %). El compuesto se caracterizó por los

siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z : 535,2[M+HCOO]⁻; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 5H), 5,27 (d, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,01 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,47-3,37 (m, 3H), 1,17 (d, 3H).

5 Ejemplo 16

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **16**



10

Etapa 1) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **16a**

15 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]metanol **15o** (0,45 g, 0,60 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 13 del ejemplo 15) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadieron a su vez bicarbonato de sodio (0,56 g, 6,62 mmol), bromuro de potasio (14,3 mg, 0,12 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi (9,38 mg, 0,06 mmol) a 0 °C y después se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (19 ml, cloro disponible > 5,5 %) durante un periodo de 10 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y después se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta que el pH llegó a 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **16a** (0,50 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material no se purificó adicionalmente.

25

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **16b**

30 A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **16a** (0,49 g, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadieron metanol (8 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 45 °C durante 20 horas. La

mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **16b** en forma de un sólido de color blanco (322 mg, 66,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,48 (d,1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 7H), 7,26 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (m,4H), 7,05 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,90 - 4,81 (m, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,63 (d,1H), 4,53 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,20 (dd, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,71 (s, 3H).

10 Etapa 3) 2-[(1S,2S,3S,4S,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **16c**

15 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **16b** (0,33 g, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,64 ml, 1,92 mmol, 3 M en tetrahidrofurano) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente.

20 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **16c** en forma de un aceite de color amarillo pálido (242 mg, 72,6 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36 (m, 11H), 7,26 - 7,19 (m, 4H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,07 (d,1H), 4,96 (d,1H), 4,78 (dd, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,09 (dd,5H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Etapa 4) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **16**

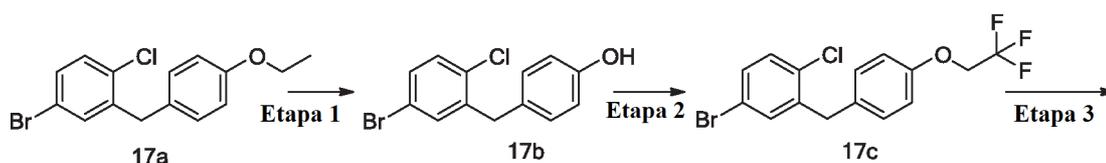
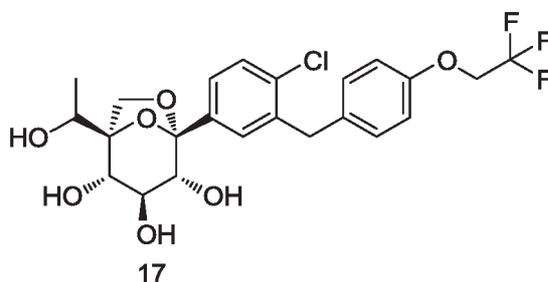
30 A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **16c** (0,24 mg, 0,31 nmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 15 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,18 ml, 1,55 mmol) y Pd al 10 %/C (72 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/1 para dar el compuesto del título **16** en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 90,7 %, HPLC: 97,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 549 [M+HCOO]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (dd, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,50 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

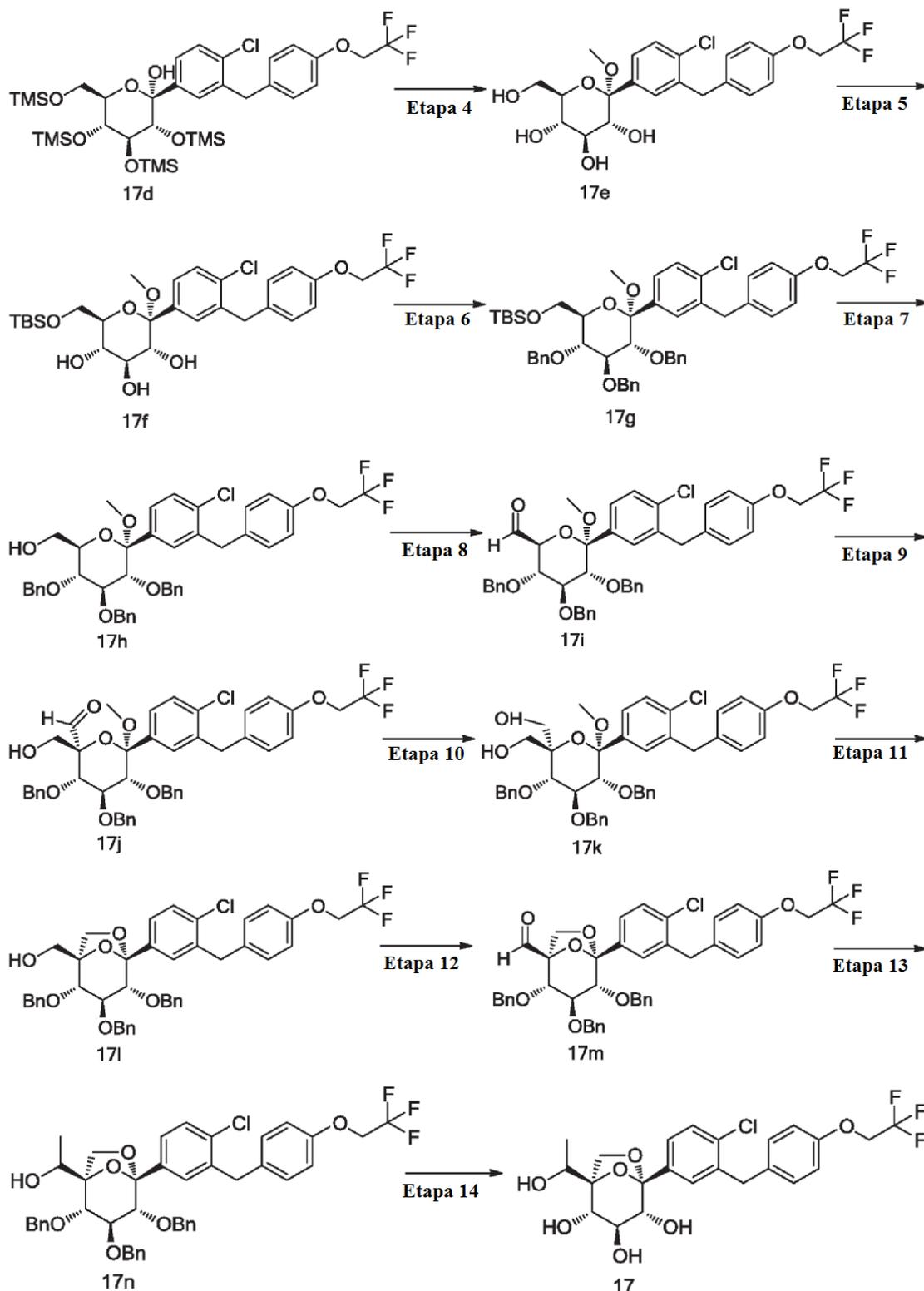
40

Ejemplo 17

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **17**

45





Etapa 1) 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]fenol 17b

- 5 A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-[(4-etoxifenil)metil]benceno **17a** (5,0 g, 15,35 mmol, comprado de Shanghai Caerulum Pharma Discovery Co., Ltd.) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (1,7 ml, 16,89 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7 y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x

2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **17b** en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,16 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 2) 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]benceno **17c**

5 A una solución de 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]fenol **17b** (23,4 g, 78,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió carbonato potásico (54,0 g, 394,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 30 min y después se añadió 2,2,2-trifluoroetil-p-toluensulfonato (20 g, 78,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE para dar el compuesto del título **17c** en forma de un sólido de color blanco (26,0 g, 87,2 %, HPLC: 97,45 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,80 - 4,64 (m, 2H), 4,01 (s, 2H).

Etapa 3) (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **17d**

20 A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]benceno **17c** (26,0 g, 68,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se añadió *n*-butillitio (30 ml, 72,0 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -78 °C en N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona **1b** (38,4 g, 82,2 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 5 horas y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (80 ml) y después se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **17d** en forma de un aceite de color amarillo pálido (52,6 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 4) (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 **17e**

35 A una solución de (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **17d** (45,0 g, 58,0 mmol) en metanol anhidro (120 ml) se le añadió ácido metilsulfónico (11,3 ml, 174 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7 y se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por recristalización en una mezcla de tolueno/*n*-hexano (v/v) = 1/1 para dar el compuesto del título **17e** en forma de un polvo sólido de color amarillo (12,5 g, 54,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 537,1 [M+HCOO]⁺.

Etapa 5) (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **17f**

50 A una solución de (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 **17e** (3,5 g, 7,1 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadieron a su vez imidazol (0,97 g, 14,2 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,14 g, 14,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7 y se repartió. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **17f** en forma de un aceite de color amarillo claro (4,8 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 6) *tert*-butil-dimetil-[[[(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]silano **17g**

60 A una suspensión de hidruro de sodio (1,90 g, 47,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añadió lentamente una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **17f** (4,8 g, 7,91 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente. Después, se añadieron a su vez bromuro de bencilo (5,6 ml, 47,4 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,3 g, 0,79 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó adicionalmente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera saturada (80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **17g** en forma de un aceite de color amarillo anaranjado (1,6 g, 23,0 %). Este material no se purificó adicionalmente.

5 Etapa 7) [(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 **17h**

10 A una solución de *tert*-butil-dimetil-[[[(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]silano **17g** (23,7 g, 27,01 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (54,0 ml, 54,02 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadieron 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 100 ml de agua. La mezcla resultante se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **17h** en forma de un aceite de color amarillo anaranjado (5,5 g, 27,0 %, HPLC: 84,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,39 - 7,30 (m, 12 H), 7,21 (m, 4 H), 7,07 (d, 2 H), 7,00 (d, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 4,98 - 4,86 (m, 3H), 4,70 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,07 (s, 3H).

20 Etapa 8) (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 **17i**

25 A una solución 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 **17h** (5,5 g, 7,2 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió ácido 2-yodóxibenzoico (4,1 g, 14,4 mmol) a -5 °C. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 hora y después se calentó a reflujo a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **17i** en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,3 mg, 96,3 %). Este material no se purificó adicionalmente.

30 Etapa 9) (2R,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 **17j**

35 A una solución de (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 **17i** (5,5 g, 7,2 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (40 ml) se le añadieron a su vez formaldehído (10,0 ml, 144,0 mmol, solución al 37 % en peso) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,1 g, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se añadieron 60 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron.

El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **17i** en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,6 g, 80,7 %). Este material no se purificó adicionalmente.

45 Etapa 10) [(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 **17k**

50 A una solución de *(2R,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 **17j** (4,80 g, 6,04 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (326 mg, 8,62 mmol) a -5 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -5 °C. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente. Al residuo se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **17k** en forma de un aceite de color amarillo claro (2,7 g, 56,3 %, HPLC: 89,2 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,53 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 12H), 7,08 - 7,01 (m, 4H), 6,89 (d, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 3H), 4,71 - 4,63 (m, 3H), 4,52 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,99 - 3,85 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,09 (s, 3H).

60 Etapa 11) [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **17l**

65 A una solución de [(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 **17k** (3,60 g, 4,53 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,43 g, 2,27 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 6 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7 y se añadieron 40 ml de agua. La mezcla resultante se repartió.

5 La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **17l** en forma de un aceite de color amarillo anaranjado (3,70 g, 81,6 %).

10 Etapa 12) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carbaldehído **17m**

15 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **17l** (2,3 g, 3,02 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido 2-yodóxibenzoico (1,70 g, 6,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **17m** en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido (1,85 g, 80,4 %, HPLC: 76,76 %). Este material no se purificó adicionalmente.

20 Etapa 13) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octan-1-il]etanol **17n**

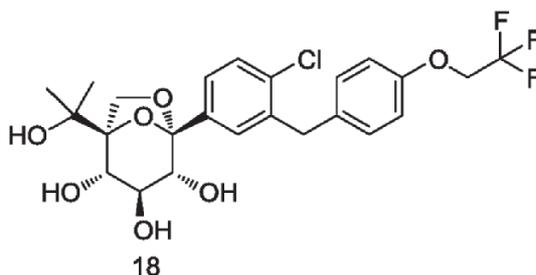
25 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **17m** (1,85 g, 2,43 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,22 ml, 3,66 mmol, 3 M en éter etílico) en N₂ a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (15 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **17n** en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,3 g, 69,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,41 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (m, 5H), 7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 3H), 3,96 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

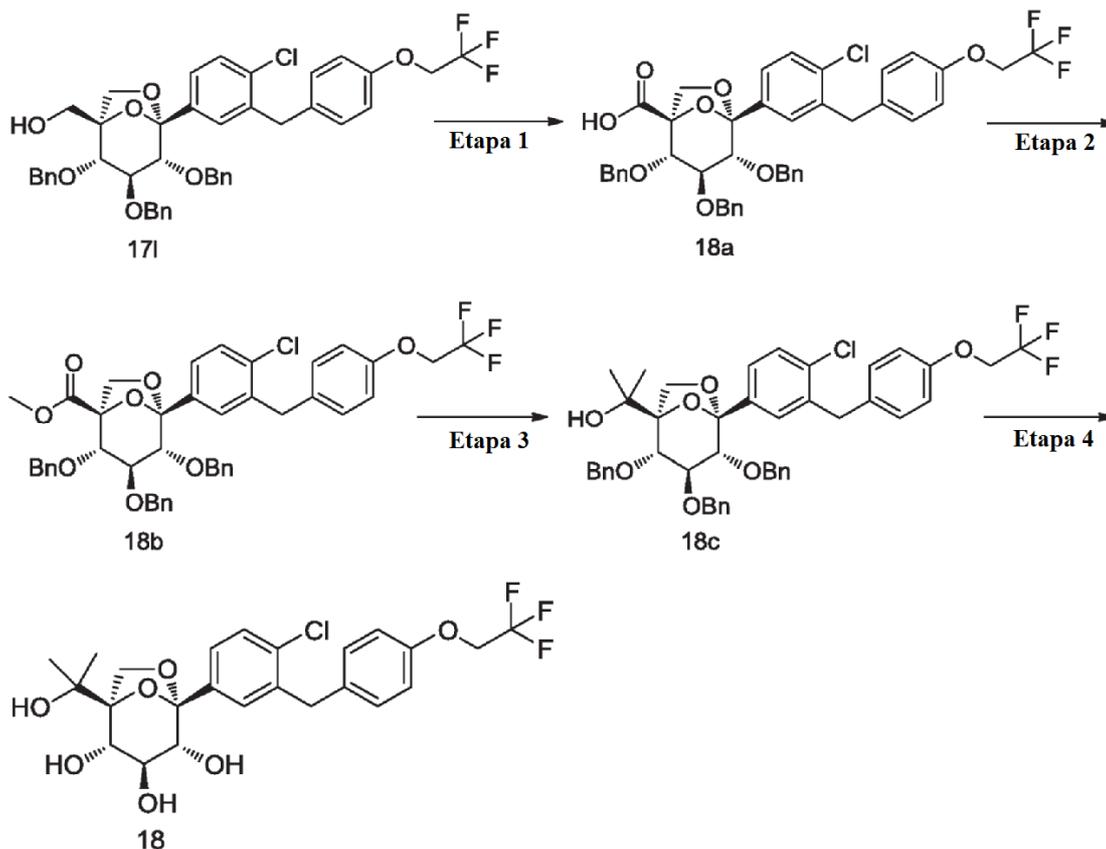
35 Etapa 14) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-2,3,4-triol **17**

40 A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **17n** (350,0 mg, 0,45 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 15 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,25 ml, 2,25 mmol) y Pd al 10 %/C (50,0 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 3 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=3/1 para dar un blanco. Después el sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título **17** en forma de un sólido de color blanco (70,5 mg, 30,7 %, HPLC: 90,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 505,20 [M+H]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,41 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,83 (c, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).

50 Ejemplo 18

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-2,3,4-triol **18**





Etapa 1) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxy)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxílico **18a**

5

A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxy)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]metanol **17l** (1,1 g, 1,45 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 11 del ejemplo 17) en diclorometano (20 ml) se le añadieron a su vez bicarbonato de sodio (1,58 g, 18,85 mmol), bromuro de potasio (172,0 mg, 1,45 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi (22,0 mg, 0,14 mmol) a 0 °C, y después se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (10 ml, 11,80 mmol, cloro disponible 3,5 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso hasta que el pH llegó a 4 y se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **18a** (0,74 g, 66,0 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material no se purificó adicionalmente.

10

15

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxy)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **18b**

A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxy)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **18a** (0,74 g, 0,95 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,75 ml, 13,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas, y después se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 8 y se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente. Al residuo se le añadió agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **18b** en forma de un aceite de color amarillo anaranjado (0,6 g, 81,1 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (d, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 6H), 7,24 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,25 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,69 (s, 3H).

20

25

30

Etapa 3) 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **18c**

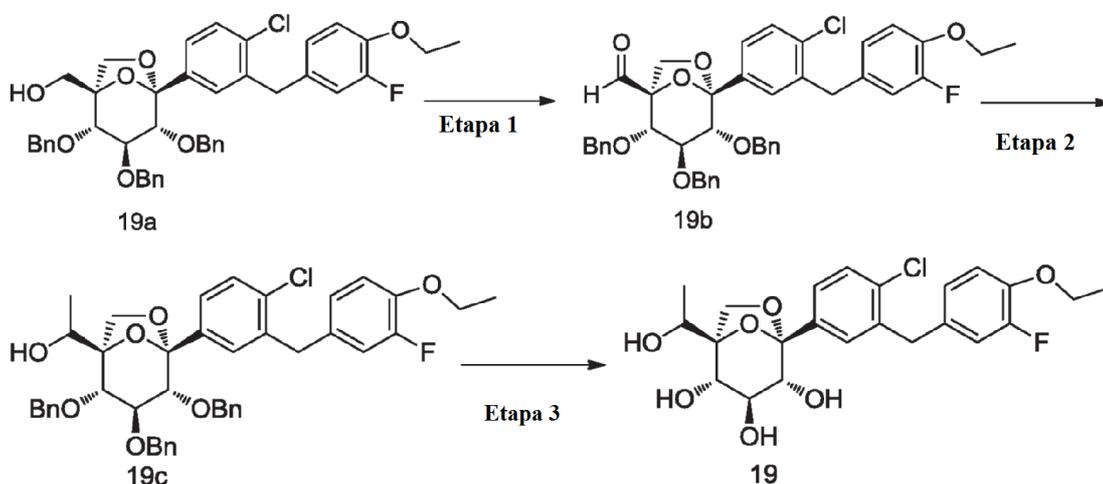
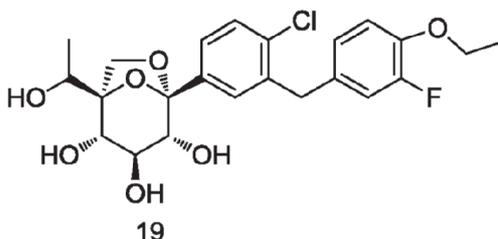
5 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **18b** (310,0 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,56 ml, 1,68 mmol, 3 M en éter etílico) a -10 °C en N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado a pH 7 y se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **18c** en forma de un sólido de color blanco (180,0 mg, 58,1 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,50 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (m, 8H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (d, 3H), 7,11 (d, 2H), 6,88 (m, 4H), 4,91 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,91 (t, 1H), 3,74 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

Etapa 4) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **18**

20 A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **18c** (156 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 15 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,11 ml, 0,99 mmol) y Pd al 10 %/C (21,0 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en H₂ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/1 para dar el compuesto del título **18** en forma de un aceite de color amarillo pálido (62,5 mg, 62,5 %, HPLC: 95,60 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 563,3 [M+CHOO]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,43 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (c, 2H), 6,97 (c, 2H), 4,70 (c, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,80 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

30 Ejemplo 19

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **19**



35

Etapa 1) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **19b**

5 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]metanol **19a** (3,48 g, 4,8 mmol, comprado de Shanghai Caerulum Pharma Discovery Co., Ltd.) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (2,68 g, 9,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y se filtró. El filtrado se repartió y la capa orgánica se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7. La mezcla se extrajo con diclorometano (250 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron a su vez con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **19b** en forma de un aceite de color amarillo (3 g, 86,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,79 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,25 (m, 13H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,71 (m, 4H), 4,29 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,00 (m, 5H), 3,75 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 1,29 (t, 3H).

15 Etapa 2) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]etanol **19c**

20 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **19b** (3 g, 4,15 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2 ml, 6,22 mmol, 3 M en éter etílico) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y después a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **19c** en forma de un aceite de color amarillo (2,16 g, 70,4 %).

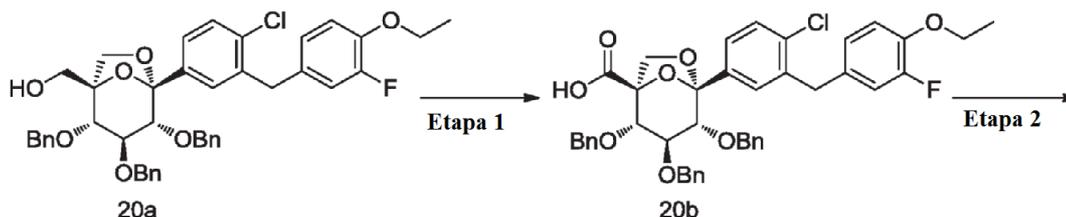
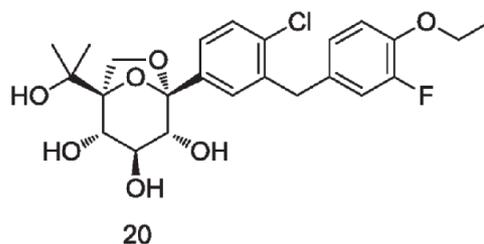
Etapa 3) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **19**

30 A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]etanol **19c** (2,16 g, 2,92 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 20 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (1,64 ml, 14,6 mmol) y Pd al 10 %/C (0,5 g, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en H₂ y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano/metanol (v/v=1/4, 10 ml x 2). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título **19** en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, 36,5 %, HPLC: 96,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: EM (IEN, ion pos.) m/z: 469,2[M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,16 (d, 3H).

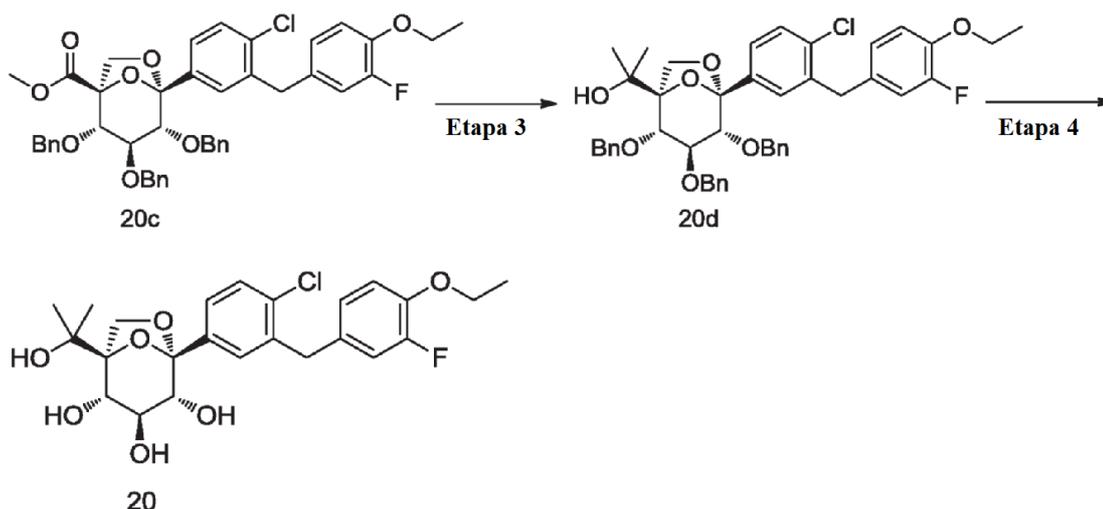
40

Ejemplo 20

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **20**



45



Etapa 1) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxílico **20b**

5

A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-il]metanol **20a** (1,0 g, 1,38 mmol, comprado en Shanghai Caerulum Pharma Discovery Co., Ltd.) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron a su vez bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), bromuro de potasio (33 mg, 0,28 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí (22 mg, 0,14 mmol) a 0 °C, y después se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (18 ml, cloro disponible > 5,5 %) durante un periodo de 20 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min y se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta que el pH llegó a 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron.

15 El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **20b** (1,20 g, 117,6 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1] octano-1-carboxilato de metilo **20c**

20

A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **20b** (1,20 g, 1,38 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (150 mg, 1,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después a 40 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml) a 0 °C y se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente.

25

Al residuo se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/1 para dar el compuesto del título **20c** en forma de un semisólido incoloro (0,48 g, 46,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,43 (d, 1H), 7,36 (p, 2H), 7,27 (m, 10H), 7,15 (m, 3H), 6,86 (dd, 3H), 6,78 (m, 2H), 4,82 (c, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,17 (dd, 2H), 4,00 (m, 5H), 3,85 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

30

Etapa 3) 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1] octan-1-il]propan-2-ol **20d**

35

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **20c** (0,48 g, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,2 ml, 3,60 mmol, 3 M en éter etílico) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml). La mezcla se repartió entre éter etílico (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **20d** en forma de un sólido de color blanco (0,47 g, 97,9 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 8H), 7,21 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,88 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,30 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,00 (m, 7H), 3,79 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 1,39 (t, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

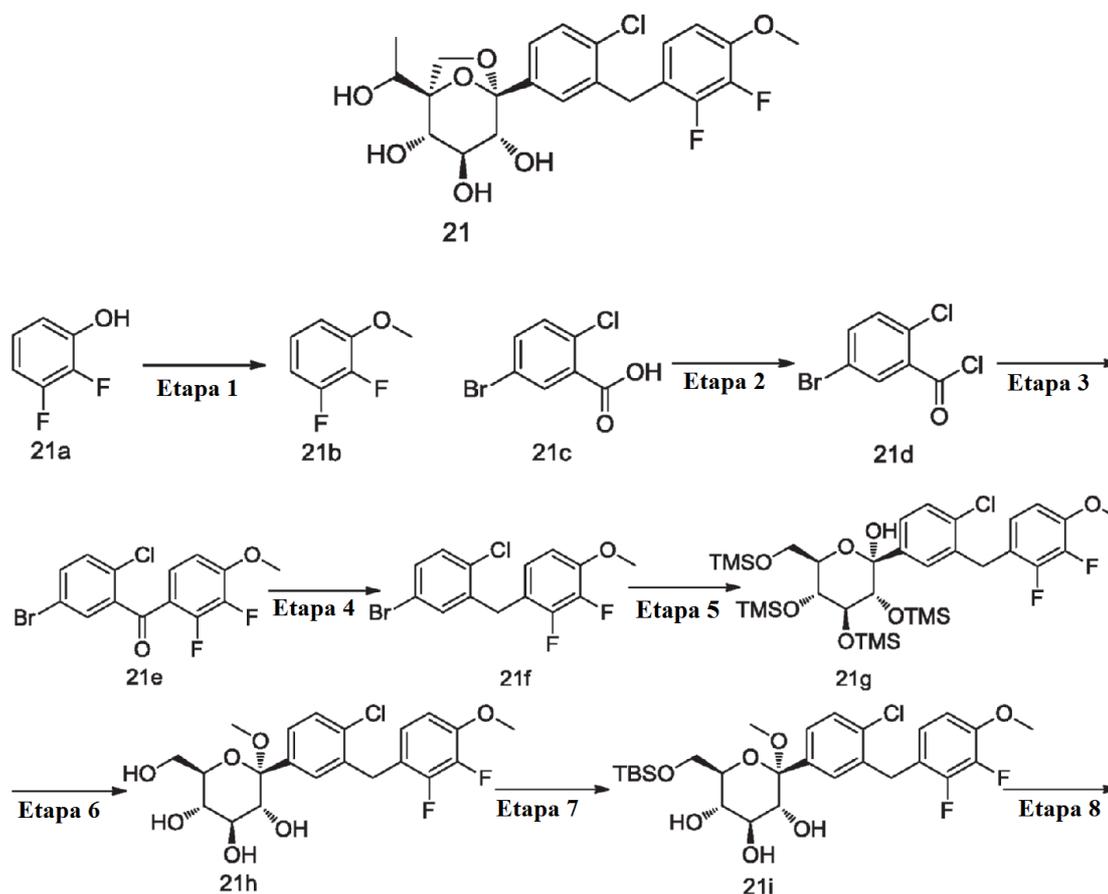
45

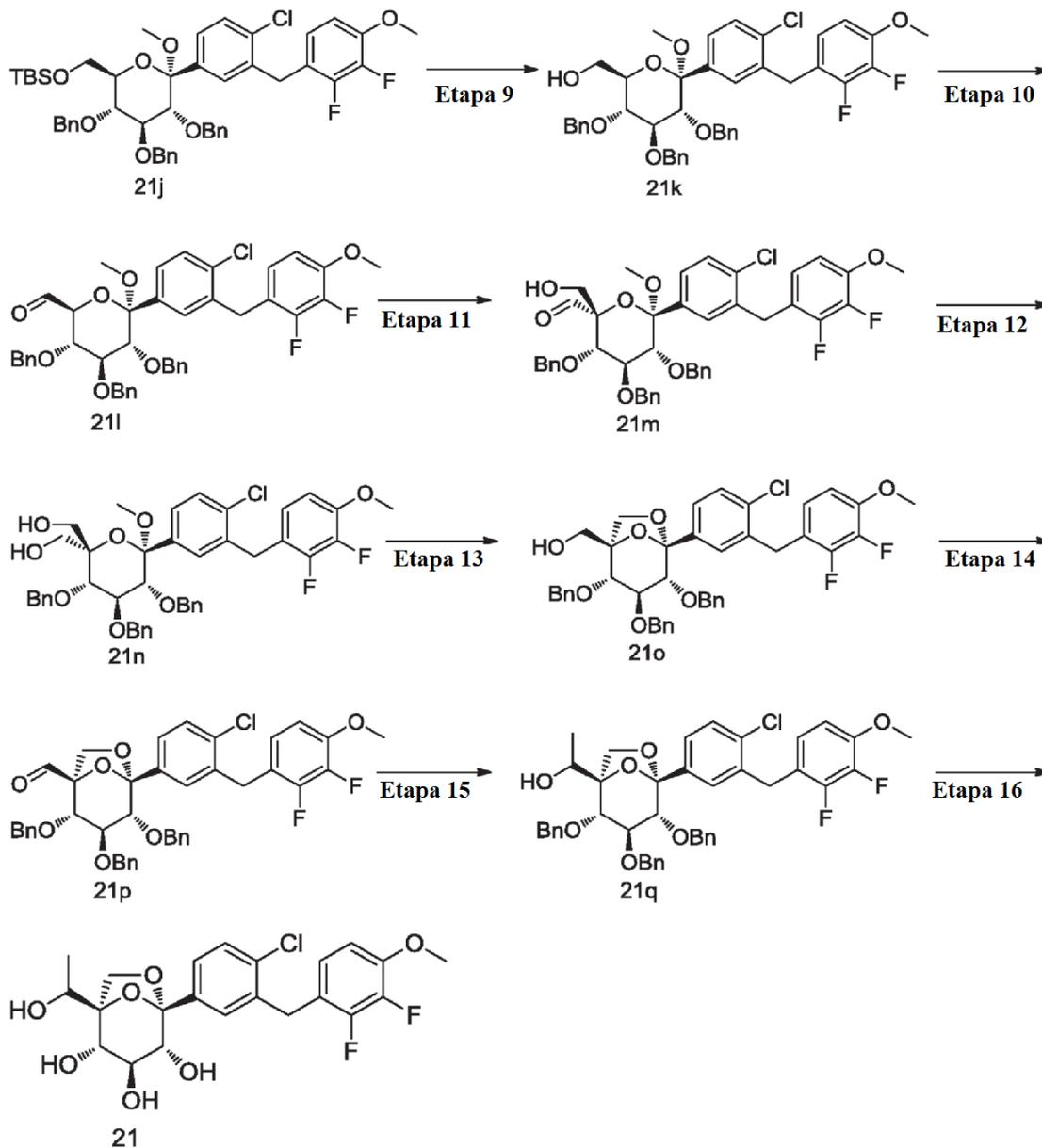
Etapa 4) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-2,3,4-triol **20**

5 A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-3-fluorofenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **20d** (0,46 g, 0,61 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=6/1,7 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,45 g, 3,05 mmol) y Pd al 10 %/C (64 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en H₂ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/2 para dar el compuesto del título **20** en forma de un sólido de color blanco (0,26 g, 88,1 %, HPLC: 97,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 505,2 [M+Na]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,06 (dd, 5,9 Hz, 4H), 3,97 (dd, 1,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,53 (d, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 21

15 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano -2,3,4-triol **21**





Etapa 1) 1,2-difluoro-3-metoxibenceno **21b**

- 5 A una solución de 2,3-difluorofenol **21a** (2,08 g, 14,5 mmol, comprado en Beijing yu xiang hui da chemical Co., Ltd) en acetona (50 ml) se le añadieron a su vez yoduro de metilo (1,24 ml, 19,98 mmol) y carbonato de potasio (3,18 g, 23,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró. Al filtrado se le añadió acetato de etilo (40 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (40 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21b** en forma de un aceite de color amarillo (2,09 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,01 (m, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 2) cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoílo **21d**

- 15 A una solución de ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico **15a** (7,24 g, 30,8 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadieron a su vez cloruro de tionilo (3,6 ml, 49,2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21d** en forma de un aceite de color amarillo (7,82 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.
- 20

Etapa 3) (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metanona **21e**

A una solución de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo **21d** (3,4 g, 13,4 mmol) y 1,2-difluoro-3-metoxibenceno **21b** (2,4 g, 16,7 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió cloruro de aluminio anhidro (1,82 g, 13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico (4 ml, 2 M) y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (40 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21e** en forma de un líquido de color amarillo (5,4 g, 96,4 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 4) 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-difluoro-4-metoxi-benceno **21f**

A una solución de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metanona **21e** (5,42 g, 14,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadieron silicano de trietilo (4,8 ml, 29,87 mmol) a 15 °C, seguido de éter dietílico de trifluoruro de boro (7,4 ml, 59,74 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (4 ml). La mezcla se ajustó con bicarbonato acuoso saturado a pH 7 y después se repartió. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **21f** en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,34 g, 25,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 347,05 [M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,33 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,75 - 6,62 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 5) (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **21g**

A una solución de 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-2,3-difluoro-4-metoxi-benceno **21f** (5,02 g, 14,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota *n*-butillitio (6,29 ml, 15,1 mmol, 2,4 M en hexano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió gota a gota una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona (7,39 g, 15,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y después se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21g** en forma de un aceite de color amarillo (10,6 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 6) (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 **21h**

A una solución de (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **21g** (10,6 g, 14,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de ácido metilsulfónico (0,47 ml, 7,2 mmol) en metanol (10 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 6-7 y se repartió. La capa orgánica se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por re-cristalización en una mezcla de tolueno/éter de petróleo (v/v) = 2/1, 30 ml) para dar el compuesto del título **21h** en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,64 g, 12 %).

Etapa 7) (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **21i**

A una solución de (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 **21h** (1,12 g, 2,38 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron a su vez cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,54 g, 3,58 mmol) e imidazol (0,49 g, 7,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano (40 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21i** en forma de un aceite de color amarillo (1,37 g, 100 %).

Etapa 8) *tert*-butil-dimetil-[[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]silano **21j**

A una suspensión de hidruro de sodio (24,0 g, 0,6 mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se le añadió lentamente una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-6-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **21i** (49,5 g, 86 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió bromuro de bencilo (81 ml, 690 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente

durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21j** en forma de un aceite de color amarillo (72,7 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

5 Etapa 9) [(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 **21k**

10 A una solución de *tert*-butil-dietil-[[[(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]silano **21j** (72,7 g, 86 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutamonio (172 ml, 172 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se añadió acetato de etilo (300 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (400 ml x 4), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **21k** en forma de un aceite de color amarillo (21,0 g, 33,4 %).

20 El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,42 - 7,29 (m, 13H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,63 - 6,53 (m, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (d, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,10 (s, 3H).

Etapa 10) (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 **21l**

25 A una solución 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 **21k** (3,05 g, 4,3 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido 2-yodooxibenzoico (3,62 g, 12,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 36 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con agua (40 ml x 4), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21l** en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,04 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 11) (2R,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 **21m**

35 A una solución de (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 **21l** (0,52 g, 0,68 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (20 ml) se le añadieron a su vez 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,05 ml, 0,34 mmol) y formaldehído (0,83 ml, 10,28 mmol, solución al 37 % en peso) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se añadió acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (60 ml x 5), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21m** en forma de un aceite de color amarillo (0,52 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 12) [(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 **21n**

45 A una solución de (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxifenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **21m** (0,52 g, 0,68 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (52 mg, 1,37 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se añadieron 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21n** en forma de un aceite de color amarillo claro (0,52 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

55 Etapa 13) [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **21o**

60 A una solución de [(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 **21n** (0,52 g, 0,68 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (65 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 6-7 y después se añadió agua (40 ml). La mezcla resultante se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **21o** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,22 g, 40 %).

65 El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 10H), 7,23 - 7,15 (m, 3H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 6,57 - 6,49 (m, 1H), 4,88 (m,

3H), 4,77 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 3H), 3,97 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 3H).

5 Etapa 14) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carbaldehído **21p**

10 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]metanol **21o** (0,52 g, 0,68 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió ácido 2-yodooxibenzoico (0,58 g, 2,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **21p** en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

15 Etapa 15) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-il]etanol **21q**

20 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **21p** (0,50 g, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,46 ml, 1,38 mmol, 3 M en éter etílico) en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **21q** en forma de un sólido de color blanco (0,14 g, 19 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,41 (s, 3H), 7,31 (m, 9H), 7,21 (m, 4H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (dd, 1H), 3,70 (m, 1H), 1,27 (d, 3H).

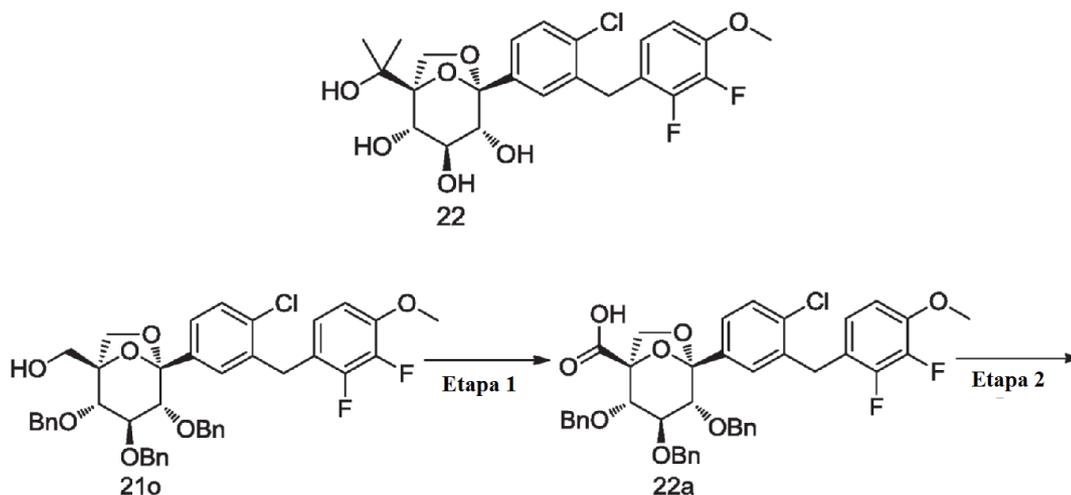
30 Etapa 16) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-2,3,4-triol **21**

35 A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]etanol **21q** (136 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron a su vez o-diclorobenceno (0,1 ml, 0,87 mmol) y Pd al 10 %/C (20 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en H₂ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **21** en forma de un aceite incoloro (34 mg, 39,3 %, HPLC: 97,27 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 517,2 [M+HCOO]⁻; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,43 (d, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,42 (m, 3H), 1,18 - 1,13 (d, 3H).

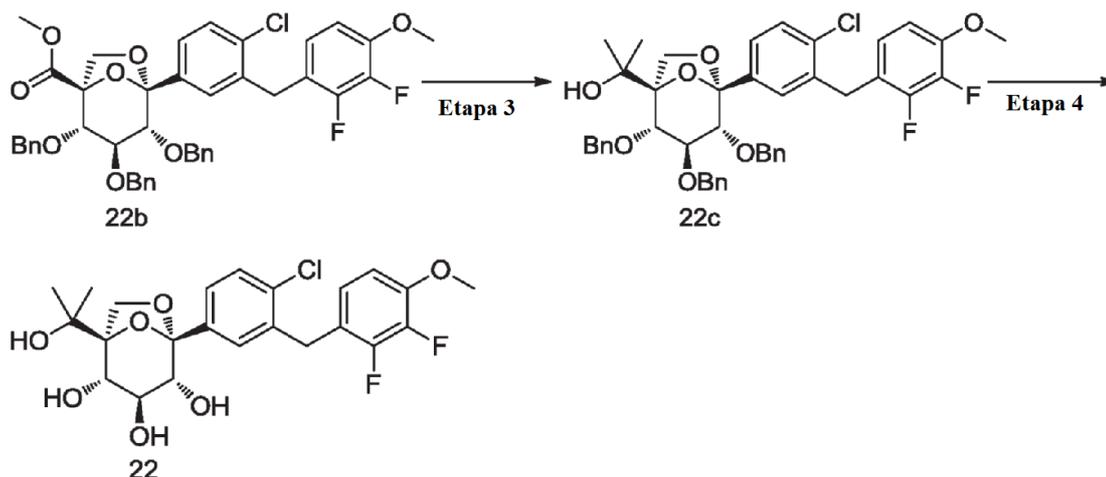
40

Ejemplo 22

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1] octano-2,3,4-triol **22**



45



Etapa 1) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxílico **22a**

5

A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-il]metanol **21o*** (0,38 g, 0,49 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 13 ejemplo 21) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron a su vez bicarbonato de sodio acuoso (0,46 g, 5,43 mmol), bromuro de potasio (11,75 mg, 0,10 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil (7,7 mg, 0,05 mmol) a 0 °C y después se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (6,8 ml, 8,5 mmol, cloro disponible > 3,5 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y se acidificó con HCl acuoso (3 N) hasta que el pH llegó a 6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **22a** (0,37 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material no se purificó adicionalmente.

10

15

Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **22b**

20

A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **22a** (0,38 g, 0,51 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1,20 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,03 ml, 0,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **22b** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,11 g, 30 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,48 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 7H), 7,21 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,57 - 6,47 (m, 1H), 4,83 (m, 3H), 4,64 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,23 (dd, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,72 (s, 3H).

25

30

Etapa 3) 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-il]propan-2-ol **22c**

35

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **22b** (70 mg, 0,092 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,22 ml, 0,65 mmol, 3 M en éter etílico) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **22c** en forma de un aceite de color amarillo pálido (70 mg, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 7H), 7,23 (m, 6H), 6,97 (d, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,57 - 6,46 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,08 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

40

45

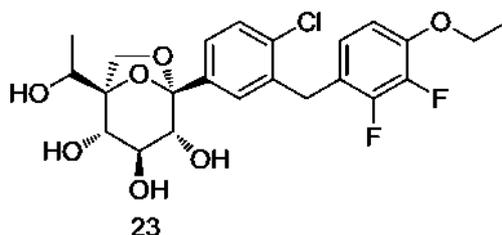
Etapa 4) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **22**

A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]fenil]-6,8-

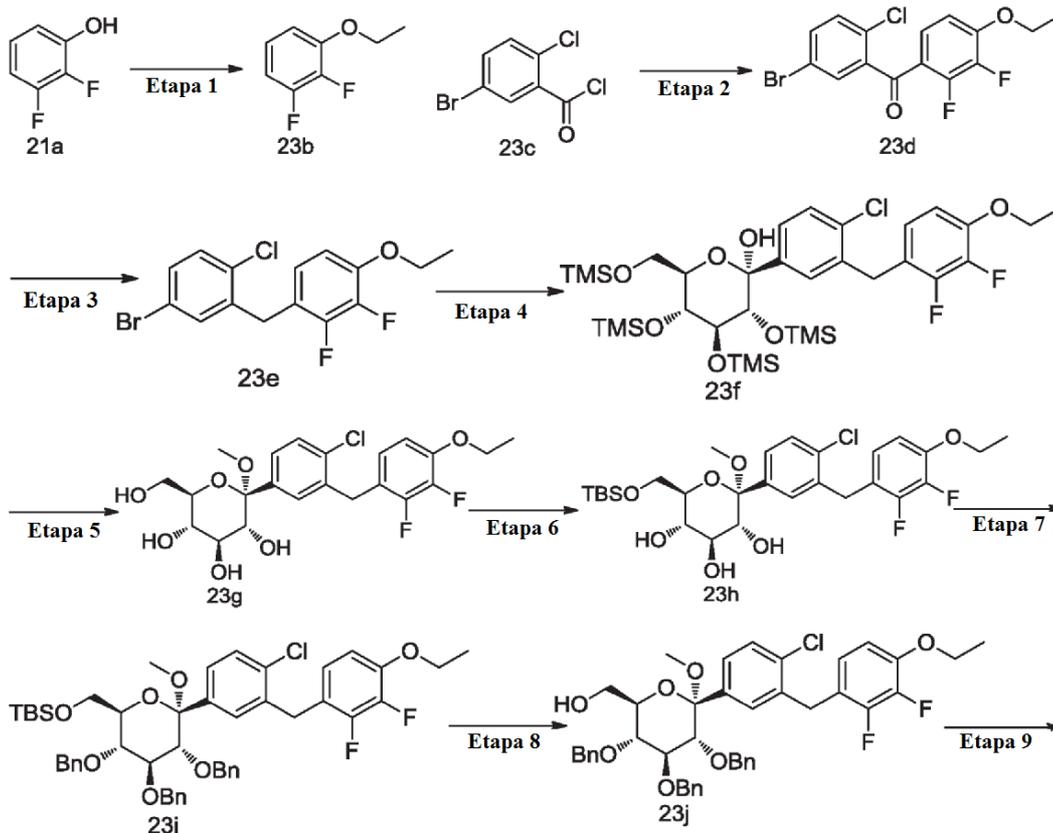
dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **22c** (86 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron *o*-diclorobenceno (0,064 ml, 0,57 mmol) y Pd al 10 %/C (13 mg, 0,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/3 para dar el compuesto del título **22** en forma de un aceite de color blanco (43,9 mg, 79,8 %, HPLC: 92,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 531,0 [M+HCOO]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

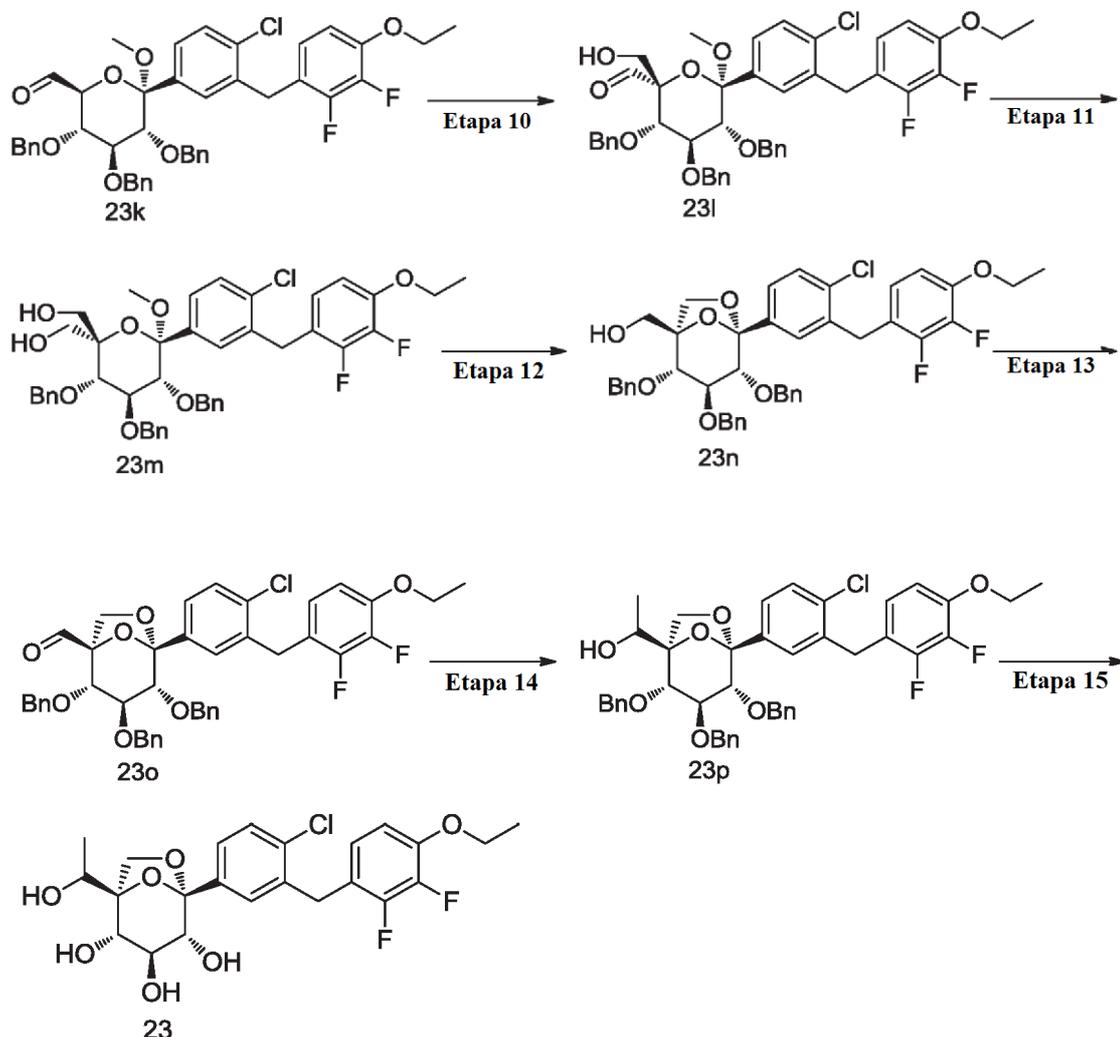
10 Ejemplo 23

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **23**



15





5 Etapa 1) 1-etoxi-2,3-difluoro-benceno **23b**

A una solución de 2,3-difluorofenol **21a** (2,04 g, 14,5 mmol) en acetona (50 ml) se le añadieron a su vez yoduro de metilo (1,62 ml, 9,98 mmol) y carbonato de potasio potásico (3,18 g, 23,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 horas y después se filtró. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (40 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23b** en forma de un aceite de color amarillo (2,42 g, 100 %).

Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,01-6,95 (m, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 4,14 (c, 2H), 1,48 (t, 3H).

15 Etapa 2) (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanona **23d**

A una solución de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo **21d** (3,41 g, 13,4 mmol) y 1-etoxi-2,3-difluoro-benceno **23b** (2,42 g, 15,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de aluminio anhidro (1,82 g, 13,7 mmol) en porciones durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico (10 ml, 2 M) y se extrajo con diclorometano (40 ml x 4). Las capas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23d** en forma de un aceite de color amarillo (5,03 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

25 Etapa 3) 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-etoxi-2,3-difluoro-benceno **23e**

A una solución de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metanona **23d** (17,6 g, 46,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió silicano de trietilo (18,7 ml, 117,1 mmol) a 15 °C y después se añadió éter dietílico de trifluoruro de boro (28,9 ml, 234,1 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7 y se extrajo con acetato de etilo

(150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE para dar el compuesto del título **23e** en forma de un sólido de color blanco (9,45 g, 63 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,47 (t, 3H).

Etapa 4) (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **23f**

A una solución de 1-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-etoxi-2,3-difluoro-benceno **23e** (0,47 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (0,57 ml, 1,4 mmol, 2,4 M en hexano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y después se añadió gota a gota una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona **1b** (0,67 g, 1,4 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y después se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23f** en forma de un aceite de color amarillo (0,97 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

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 **23g**

A una solución de (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluorofenil)metil]fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **23f** (0,97 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de ácido metilsulfónico (0,05 ml, 0,65 mmol) en metanol (2 ml) a -70 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 6-7 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por recristalización en una mezcla de tolueno/éter de petróleo ((v/v) = 1/1,30 ml) a -5 °C para dar el compuesto del título **23g** en forma de un sólido pegajoso de color amarillo pálido (0,33 g, 54 %).

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 **23h**

A una solución de (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 **23g** (9,02 g, 18,95 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadieron a su vez cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,29 g, 28,43 mmol), imidazol (2,58 g, 37,9 mmol) y *N,N*-dinetilaniopiridina (0,23 g, 1,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se lavó con agua (100 ml x 3) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23h** en forma de un sólido de color amarillo (12,0 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 7) *terc*-butil-dimetil-[[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]metoxi]silano **23i**

A una suspensión de hidruro de sodio (3,18 g, 32,65 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se le añadió lentamente una solución de (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 **23h** (11,16 g, 18,95 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió bromuro de bencilo (20,3 ml, 170,55 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0,70 g, 1,90 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23i** en forma de un aceite de color amarillo (36,90 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

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 **23j**

A una solución de *terc*-butil-dimetil-[[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]metoxi]silano **23i** (16,29 g, 18,95 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (37,9 ml, 37,9 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se añadió acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **23j** en forma de un sólido de color amarillo (4,42 g, 31 %). El compuesto se caracterizó

por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,29 (m, 10H), 7,22 (s, 2H), 7,5 (m, 4H), 6,95 (m, 2H), 6,76(m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,92 (m, 3H), 4,66 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,39 (t, 3H).

- 5 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 **23k**

10 A una solución 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 **23j** (4,20 g, 5,64 mmol) en diclorometano (70 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (4,70 g, 16,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con cloruro sódico saturado (50 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23k** en forma de un sólido de color amarillo (4,12 g, 97,8 %). Este material no se purificó adicionalmente.

- 15 Etapa 10) (2R,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 **23l**

20 A una solución de (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 **23k** (3,21 g, 4,31 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (60 ml) se le añadieron a su vez 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (328 mg, 2,16 mmol) y formaldehído (6,5 ml, 86,11 mmol, solución al 37 % en peso) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se añadió acetato de etilo (60 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (30 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23l** en forma de un aceite de color amarillo (5,02 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

- 25 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-tetrahidropiran-2-il]metanol **23m**

30 A una solución de (2R,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 **23l** (3,30 g, 4,31 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió borohidruro de sodio (326 mg, 8,62 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y después se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23m** en forma de un aceite de color amarillo (3,41 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,57 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 13H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (t, 1H), 6,60 (t, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,79 (m, 3H), 4,68 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,06 (m, 5H), 3,93 (t, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

- 40 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-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **23n**

45 A una solución de [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluorofenil)metil]fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **23m** (3,30 g, 4,26 mmol) en diclorometano (70 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,26 ml, 17,03 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7 y se añadieron 40 ml de agua y después la mezcla se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **23n** en forma de un aceite de color amarillo (1,62 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36 (m, 13H), 7,20 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,88 (m, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,06 (m, 5H), 3,98 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,72 (m, 3H), 1,45 (t, 3H).

- 55 Etapa 13) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **23o**

60 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **23n** (1,36 g, 1,75 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (735 mg, 2,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23o** en forma de un sólido de color amarillo (1,32 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 14) 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **23p**

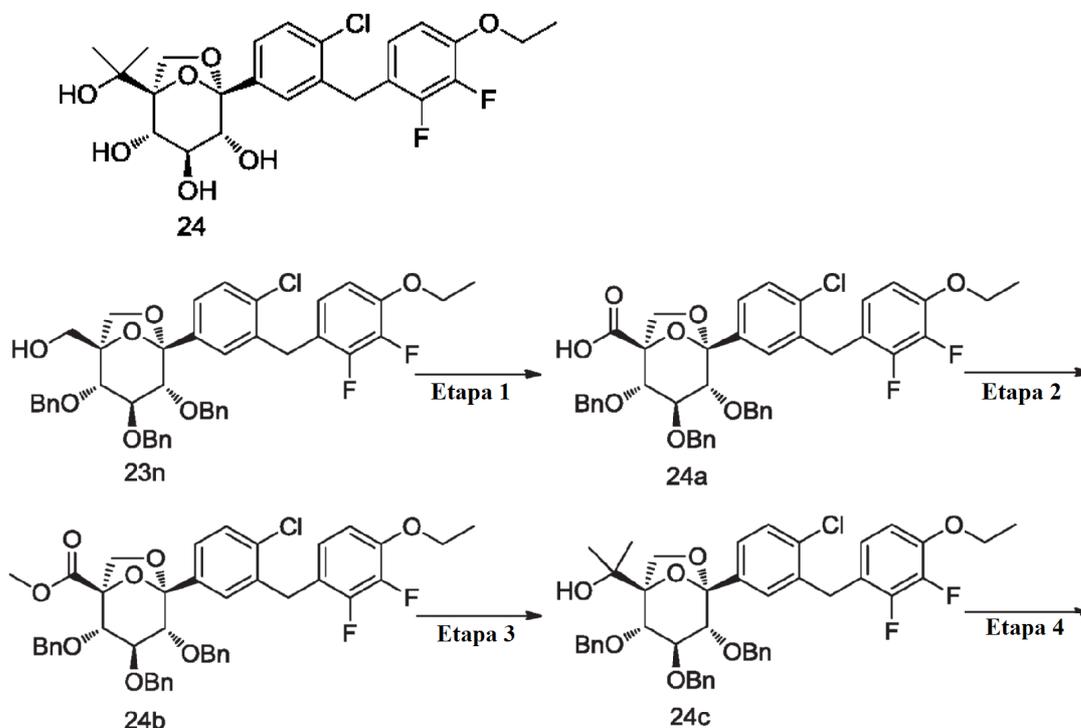
A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **23o** (1,30 g, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,75 ml, 5,25 mmol, 3 M en éter etílico) en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=12/1 para dar el compuesto del título **23p** en forma de un sólido de color blanco (0,48 g, 36 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38 (m, 11H), 7,22 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,04 (m, 5H), 3,95 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,28 (d, 3H).

Etapa 15) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **23**

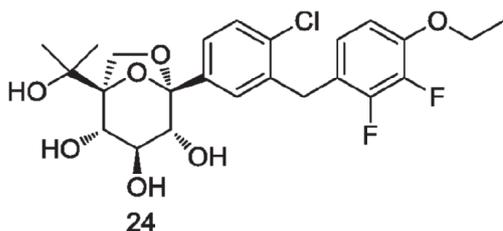
A una solución de 1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluorofenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **23p** (530 mg, 0,67 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron *o*-diclorobenceno (0,4 ml, 3,5 mmol) y Pd al 10 %/C (212 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en H₂ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=3/1 para dar un poco de sólido de color blanco. Después, el sólido se purificó adicionalmente por HPLC prep. para dar el compuesto del título **23** en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 43 %, HPLC: 97,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 487,1 [M+H]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,03 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,27 (d, 3H).

Ejemplo 24

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **24**



35



Etapa 1) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxílico **24a**

5 A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **23n** (0,56 g, 0,67 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 12 del ejemplo 23) en tetrahidrofurano (12 ml) se le añadieron a su vez bicarbonato de sodio acuoso (12 ml, 7,4 mmol, 0,6 M), bromuro de potasio (16 mg, 0,13 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí (10 mg, 0,07 mmol) a 0 °C después se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (9 ml, 10,60 mmol, 3,5 % de cloro disponible). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta que el pH llegó a 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **24a** (0,6 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material no se purificó adicionalmente.

15 Etapa 2) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **24b**

20 A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **24a** (507 mg, 0,67 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,04 ml, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7. A la mezcla se le añadieron 10 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=15/1 para dar el compuesto del título **24b** en forma de un aceite incoloro (320 mg, 62 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,39 (m, 10H), 7,20 (m, 6H), 6,89 (d, 2H), 6,63 (t, 1H), 6,51 (t, 1H), 4,83 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 5H), 3,90 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,44 (t, 3H).

30 Etapa 3) 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **24c**

35 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato **24b** (320 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,83 ml, 2,49 mmol, 3 M en éter etílico) en N₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **24c** en forma de un aceite incoloro (250 mg, 78 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36 (m, 11H), 7,22 (m, 5H), 6,96 (m 2H), 6,67 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,08 (m, 7H), 3,85 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 1,44 (t, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

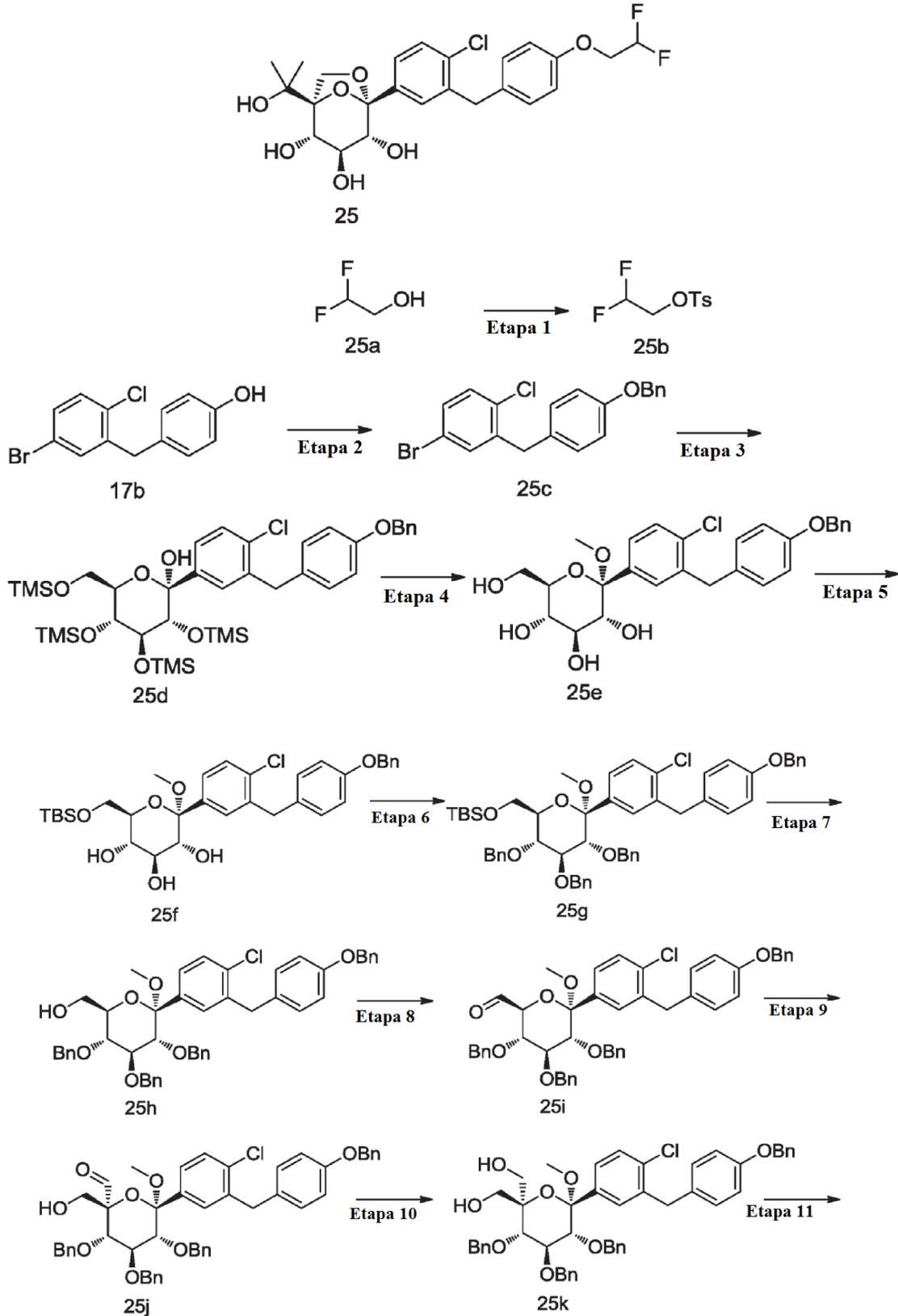
45 Etapa 4) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano-2,3,4-triol **24**

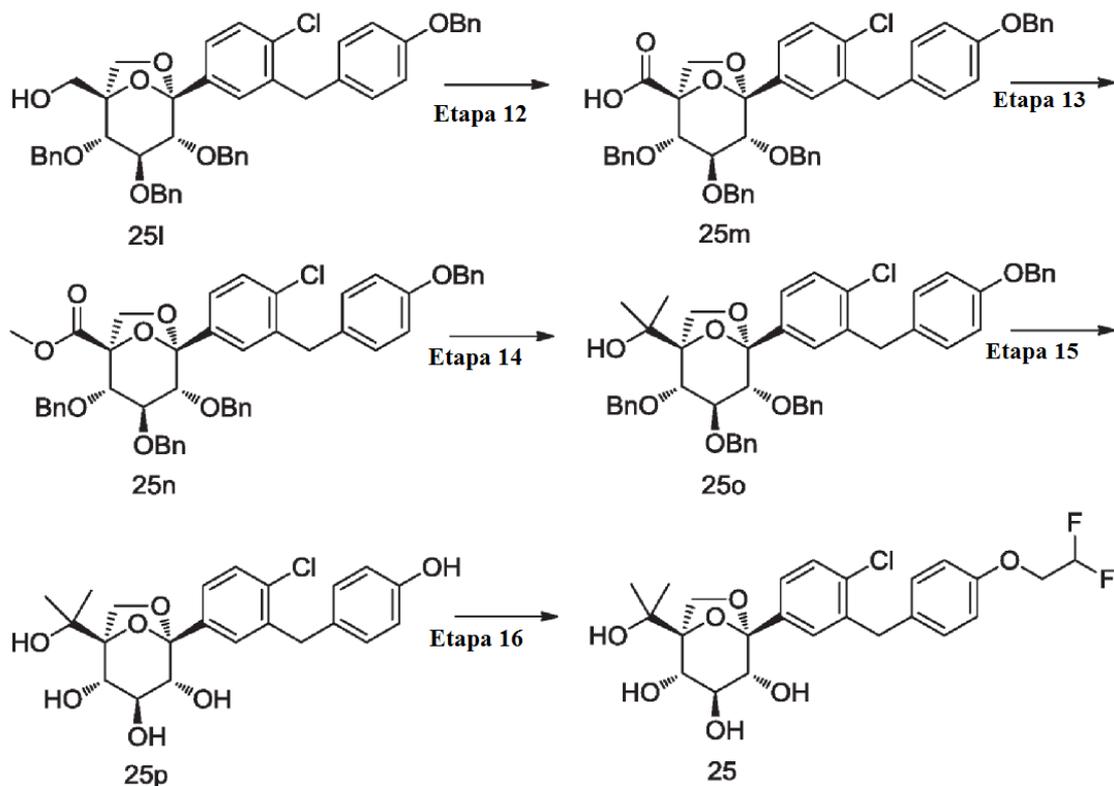
50 A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-2,3-difluoro-fenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **24c** (250 mg, 0,32 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,18 ml, 1,62 mmol) y Pd al 10 %/C (100 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/2 para dar el compuesto del título **24** en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 98,7 %, HPLC: 96,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 545 [M+HCOO]⁻; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,23 (d, 1H), 4,11 (c, 2H), 4,03 (m, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,46 (t, 2H), 1,34 (t, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Ejemplo 25

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol 25

5





Etapa 1) 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoroetilo **25b**

5 A una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (7,0 g, 36,7 mmol) y 2,2-difluoroetanol **25a** (2,00 g, 24,3 mmol, comprado en Linkchemical Co., Ltd) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (10,2 ml, 73,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se ajustó con cloruro de amonio acuoso saturado a pH 7 y se lavó con agua (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **25b** en forma de un aceite de color amarillo claro (3,4 g, 59,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,93 (m 1H), 4,18 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

15 Etapa 2) 2-[(4-benciloxifenil)metil]-4-bromo-1-cloro-benceno **25c**

20 A una solución de 4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)metil]fenol **17b** (2,0 g, 6,72 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 17) y bromuro de bencilo (1,36 ml, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió carbonato potásico (1,86 g, 13,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **25c** en forma de un sólido de color blanco (1,83 g, 70,4 %).

25 Etapa 3) (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil) tetrahidropiran-2-ol **25d**

30 A una solución de 2-[(4-benciloxifenil)metil]-4-bromo-1-cloro-benceno **25c** (1,82 g, 4,69 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,35 ml, 5,63 mmol, 2,4 M en hexano) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se le añadió gota a gota una solución de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ona **1b** (2,63 g, 5,63 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 del ejemplo 1) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción no se purificó adicionalmente y se usó en la siguiente etapa.

Etapa 4) (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **25e**

5 A una solución de (2S,3R,4S,5R,6R)-2-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-(trimetilsililoximetil)tetrahidropiran-2-ol **25d** en tetrahidrofurano anhidro se le añadió una solución de ácido metilsulfónico (0,2 ml, 2,82 mmol) en metanol (20 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 6-7 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml x 2) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (60 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por re-cristalización en una mezcla de tolueno/n-hexano ((v/v) = 1/20, 500 ml) para dar el compuesto del título **25e** en forma de un sólido de color blanco (1,28 g, 54,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 545,3[M+HCOO].

15 Etapa 5) (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **25f**

20 A una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-(hidroximetil)-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **25e** (1,28 g, 2,56 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,58 g, 3,85 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió trietilamina (1,07 ml, 7,69 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25f** en forma de un aceite de color amarillo (1,57 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

25 Etapa 6) *terc*-butil-dimetil-[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi] silano **25g**

30 A una solución de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-metoxi-tetrahidropiran-3,4,5-triol **25f** (1,57 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añadió lentamente hidruro de sodio (0,77 g, 19,2 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se añadió bromuro de bencilo (2,2 ml, 18,53 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25g** en forma de un aceite de color amarillo (2,26 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

40 Etapa 7) [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il] metanol **25h**

45 A una solución de *terc*-butil-dimetil-[[2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metoxi]silano **25g** (2,26 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutylamonio (5,12 ml, 5,12 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se inactivó con agua (60 ml) y se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **25h** en forma de un sólido de color amarillo claro (0,54 g, 27,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,46 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 17H), 7,01 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 3H), 4,69 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 2,97 (s, 3H).

55 Etapa 8) (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **25i**

60 A una solución de [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **25h** (1,0 g, 1,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (1,09 g, 3,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25i** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

65 Etapa 9) (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **25j**

A una solución de (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6-metoxi-

tetrahidropiran-2-carbaldehído **25i** (1,0 g, 1,3 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (20 ml) se le añadió formaldehído (2,6 ml, 32,5 mmol, solución al 37 % en peso) a temperatura ambiente, y después se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,3 ml, 0,78 mmol) para ajustar el pH a 9. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25j** en forma de un aceite de color amarillo (1,04 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 10) [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **25k**

A una solución de (2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-clorofenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído **25j** (1,04 g, 1,3 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió lentamente borohidruro de sodio (98 mg, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25k** en forma de un aceite de color amarillo (1,04 g, 100 %). Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 11) [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **25l**

A una solución de [(3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tribenciloxi-6-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-2-(hidroximetil)-6-metoxi-tetrahidropiran-2-il]metanol **25k** (1,04 g, 1,3 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (123 mg, 0,65 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se repartió. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2) y a su vez con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **25l** en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,59 g, 58,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 (m, 3H), 7,35 (m, 15H), 7,19 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,90 (d, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,68 (d, 1H).

Etapa 12) ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **25m**

A una solución de [(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-clorofenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metanol **25l** (0,45 g, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (0,49 g, 5,8 mmol) a temperatura ambiente, y después se añadieron a su vez bromuro de potasio (6,9 mg, 0,06 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi (9 mg, 0,06 mmol) e hipoclorito de sodio (9 ml, cloro disponible > 5,5 %) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min y se acidificó con HCl acuoso (1 N) hasta que el pH llegó a 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y a su vez con salmuera saturada (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25m** (0,46 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material no se purificó adicionalmente.

Etapa 13) (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **25n**

A una solución de ácido (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carboxílico **25m** (0,45 g, 0,57 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=6/5, 22 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,05 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7 a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=6/1 para dar el compuesto del título **25n** en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,38 g, 84,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,48 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 7H), 7,25 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,81-4,75 (m, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,71 (s, 3H).

Etapa 14) 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **25o**

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo

[3.2.1]octano-1-carboxilato de metilo **25n** (0,38 g, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,79 ml, 2,38 mmol, 3 M en tetrahidrofurano) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=20/1 para dar el compuesto del título **25o** en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 26,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 (m, 3H), 7,36(m, 12H), 7,21 (m, 6H), 7,10 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,07 (d,1H), 5,01 (s, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,06 (m, 5H), 3,82 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Etapa 15) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **25p**

A una solución de 2-[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[3-[(4-benciloxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]propan-2-ol **25o** (100 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,07 ml, 0,63 mmol) y Pd al 10 %/C (20 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en H₂ a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **25p** en forma de un sólido de color blanco (54,8 mg, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 481,0[M+HCOO]⁻.

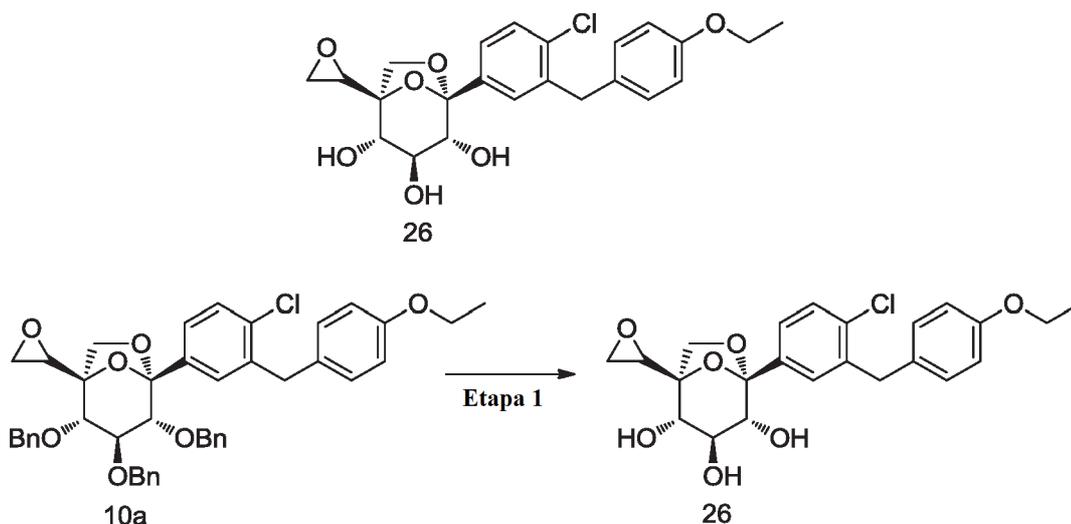
Etapa 16) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **25**

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **25p** (150 mg, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (169 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/1 para dar el compuesto del título **25** en forma de un sólido de color blanco (69 mg, 40,5 %, HPLC: 93,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 545 [M+Na]⁺; y RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,43 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,47 - 6,25 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 3H), 4,07-3,95 (m, 4H), 3,80 (d, 1H), 3,73 - 3,68 (t, 1H), 1,21(s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Ejemplo 26

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(oxiran-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **26**

40



Etapa 1) (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(oxiran-2-il)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **26**

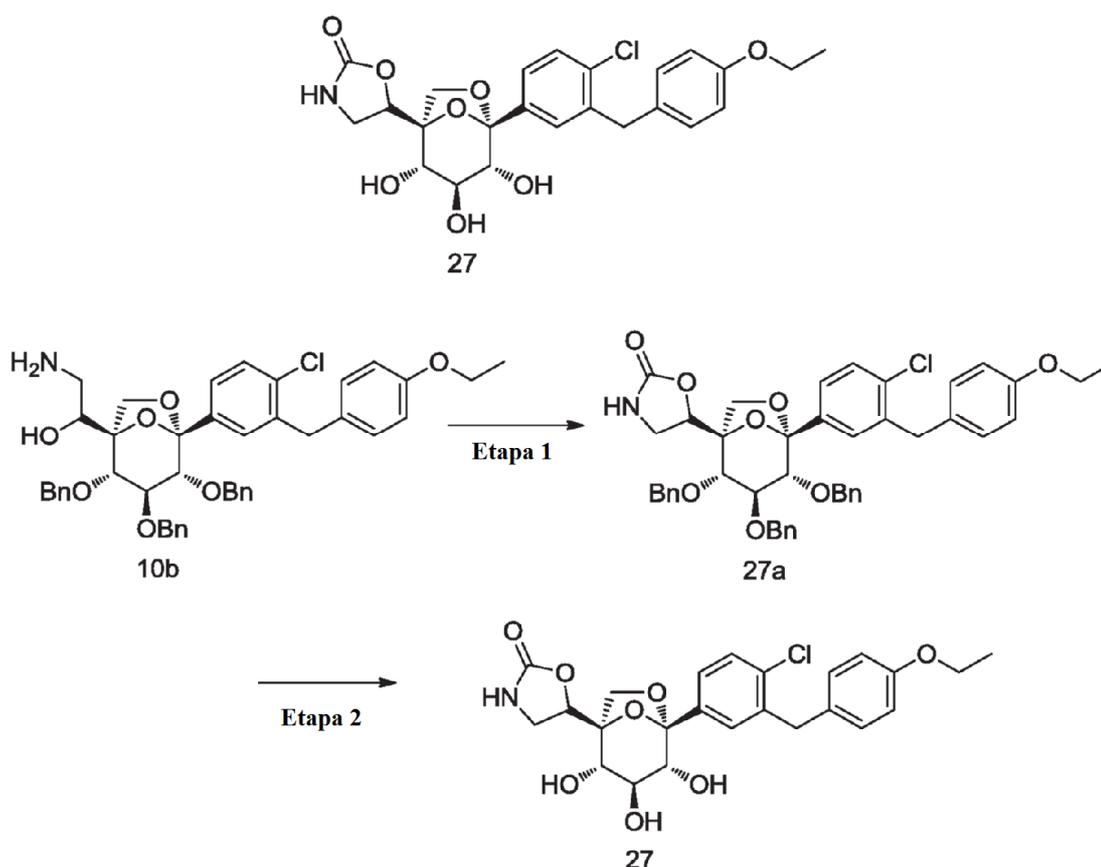
45

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(oxiran-2-il)-6,8-

dioxabicyclo[3.2.1]octano 10a (310 mg, 0,43 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 1 ejemplo 10) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 15 ml) se le añadieron o-diclorobenceno (0,25 ml, 2,15 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en H₂ a temperatura ambiente durante 6 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de acetato de etilo/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml x 2) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/1 para dar el compuesto del título **26** en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 17,6 %, HPLC: 97,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 449,1[M+H]⁺; y RMN ¹H(400 MHz, DMSO- *d*₆) δ (ppm): 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,09(d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,54 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 3,97 (m, 5H), 3,45 (t, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 2,78 (t, 1H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 27

5-((1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-Cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il)oxazolidin-2-ona



Etapa 1) 5-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]oxazolidin-2-ona **27a**

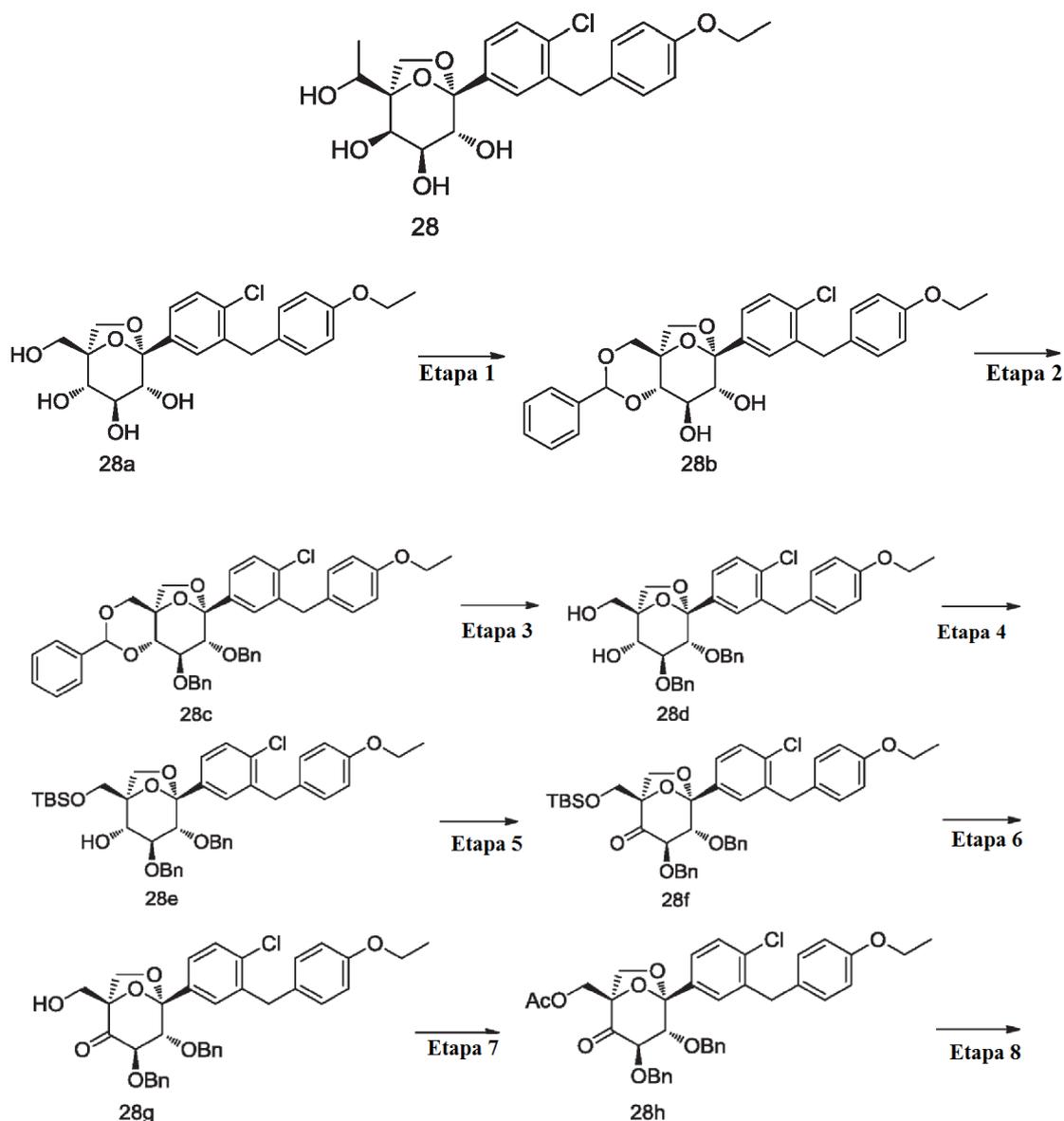
A una solución de 2-amino-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]etanol **10b** (50 mg, 0,07 mmol, obtenida a partir del método de síntesis descrito en la etapa 2 del ejemplo 10) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (14,3 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **27a** en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 69,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 12H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,95 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 4,30 (dd, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (m, 5H), 3,85 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,36 (d, 1H), 1,45 (t, 3H).

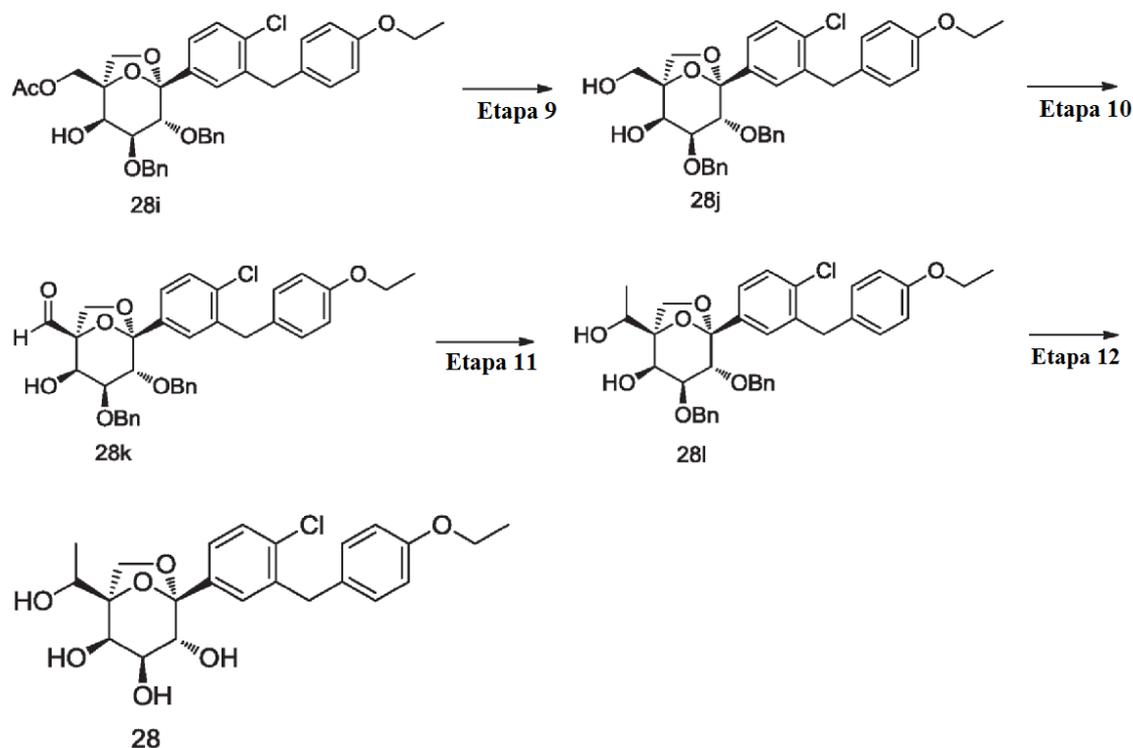
Etapa 2) 5-[(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]oxazolidin-2-ona **27**

A una solución de 5-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tribenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]oxazolidin-2-ona **27a** (113 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml) se le añadieron *o*-diclorobenceno (0,1 ml, 0,85 mmol) y Pd al 10 %/C (20 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 4 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 10 ml x 2). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=1/1 para dar el compuesto del título **27** en forma de un sólido de color blanco (66,2 mg, 78,8 %, HPLC: 90,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 492,2 [M+H]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 5,68 (d, 1H), 5,18 (d, 2H), 4,81 (t, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 3,69 (t, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,32 (t, 3H).

15 Ejemplo 28

(1R,2R,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **28**





Etapa 1) (4aS,7S,8R,9R,9aS)-7-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2-fenilhexahidro-4a,7-epoxi[1,3]dioxino[5,4-c]oxepin-8,9-diol **28b**

5

A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **28a** (11,93 g, 27,3 mmol, comprada en Shanghai Caerulum Pharma Discovery Co., Ltd) en acetonitrilo (40 ml) se le añadieron dimetil acetal de benzaldehído (12,3 ml, 81,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4,7 g, 27,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=5/1 para dar el compuesto del título **28b** en forma de un sólido de color blanco (14,3 g, 100 %).

10

15

Etapa 2) (4aS,7S,8R,9S,9aS)-8,9-bis(benciloxi)-7-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2-fenilhexahidro-4a,7-epoxi[1,3]dioxino[5,4-c]oxepina **28c**

20

A una mezcla de hidruro de sodio (6,5 g, 163,8 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de (4aS,7S,8R,9R,9aS)-7-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2-fenilhexahidro-4a,7-epoxi[1,3]dioxino[5,4-c]oxepin-8,9-diol **28b** (14,3 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadieron bromuro de bencilo (13 g, 109,2 mmol) y una cantidad catalítica de tetrabutilamonio yoduro a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C, se ajustó con cloruro de amonio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7 y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **28c** en forma de un sólido de color blanco (17,6 g, 91,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,44 - 7,41 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,30 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,07-3,94 (m, 6H), 3,87 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 1,41 (t, 3H).

25

30

Etapa 3) (1S,2S,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28d**

35

A una solución de (4aS,7S,8R,9S,9aS)-8,9-bis(benciloxi)-7-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-2-fenilhexahidro-4a,7-epoxi[1,3]dioxino[5,4-c]oxepina **28c** (17,56 g, 27,3 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (9,4 g, 54,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 12 horas y se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=3/1 para dar el compuesto del título **28d** en forma de un sólido de color amarillo (11,68 g, 76,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (d, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 4H), 7,24 (d, 3H), 7,11 (m, 3H), 6,99 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,57 (d, 2H), 1,31 (t, 3H).

10 Etapa 4) (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oximetil]-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28e**

15 A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28d** (11,68 g, 18,9 mmol) en diclorometano (40 ml) se le cloruro de añadieron *tert*-butildimetilsililo (3,4 g, 22,68 mmol), imidazol (2,57 g, 37,8 mmol) y a su vez con una cantidad catalítica de 4-dimetil-aminopiridina a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **28e** en forma de un sólido de color blanco (15,9 g, 100 %). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 5) (1R,3R,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oximetil]-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona **28f**

25 A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oximetil]-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28e** (15,9 g, 21,7 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (18,4 g, 43,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **28f** en forma de un aceite incoloro (15,9 g, 100 %). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 6) (1S,3R,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona **28g**

40 A una solución de (1R,3R,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oximetil]-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona **28f** (15,9 g, 21,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (48 ml, 43,6 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 3) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **28g** en forma de un aceite incoloro (13,4 g, 100 %). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31 (d, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 6H), 7,13 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 1,31 (t, 3H).

50 Etapa 7) acetato de [(1R,3R,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-oxo-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metil acetato **28h**

55 A una solución de (1S,3R,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ona **28g** (13,4 g, 21,8 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadieron anhídrido acético (3,0 ml, 32,7 mmol) y trietilamina (6,0 ml, 43,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **28h** en forma de un sólido de color amarillo pálido (12,1 g, 84,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,29 (m, 4H), 7,24 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,68 (d, 2H), 4,94 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,88 (m, 5H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

65 Etapa 8) acetato de [(1R,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-hidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metilo **28i**

A una solución de acetato de [(1R,3R,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-oxo-6,8-

dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metilo **28h** (4,09 g, 6,2 mmol) en una mezcla de metanol anhidro/tetrahidrofurano (v/v=3/1, 20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (278 mg, 7,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, después se inactivó con agua a 0 °C y se ajustó con cloruro de amonio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla se concentró al vacío para retirar partes del disolvente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **28i** en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,08 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,50 (m, 2H), 7,38 (d, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 5,17 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,71 (d, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Etapa 9) (1S,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28j**

A una solución de acetato de [(1R,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-hidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-il]metilo **28i** (237 mg, 0,36 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió carbonato potásico (199 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se ajustó con cloruro de amonio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **28j** en forma de un sólido de color blanco (222 mg, 100 %).

Etapa 10) (7S,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-hidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **28k**

A una solución de (1S,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28j** (0,22 g, 0,36 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (0,3 g, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió bromuro de potasio (25,7 mg, 0,22 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí (5,6 mg, 0,04 mmol) y a su vez hipoclorito de sodio (0,8 ml, 0,94 mmol, 3,14 % de cloro disponible) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se ajustó con cloruro de amonio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **28k** en forma de un sólido de color blanco (221 mg, 100 %).

Etapa 11) (1R,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28l**

A una solución de (1S,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-2-hidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-1-carbaldehído **28k** (221 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (0,48 ml, 1,44 mmol, 3 M en tetrahidrofurano) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=10/1 para dar el compuesto del título **28l** en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 11,0 %).

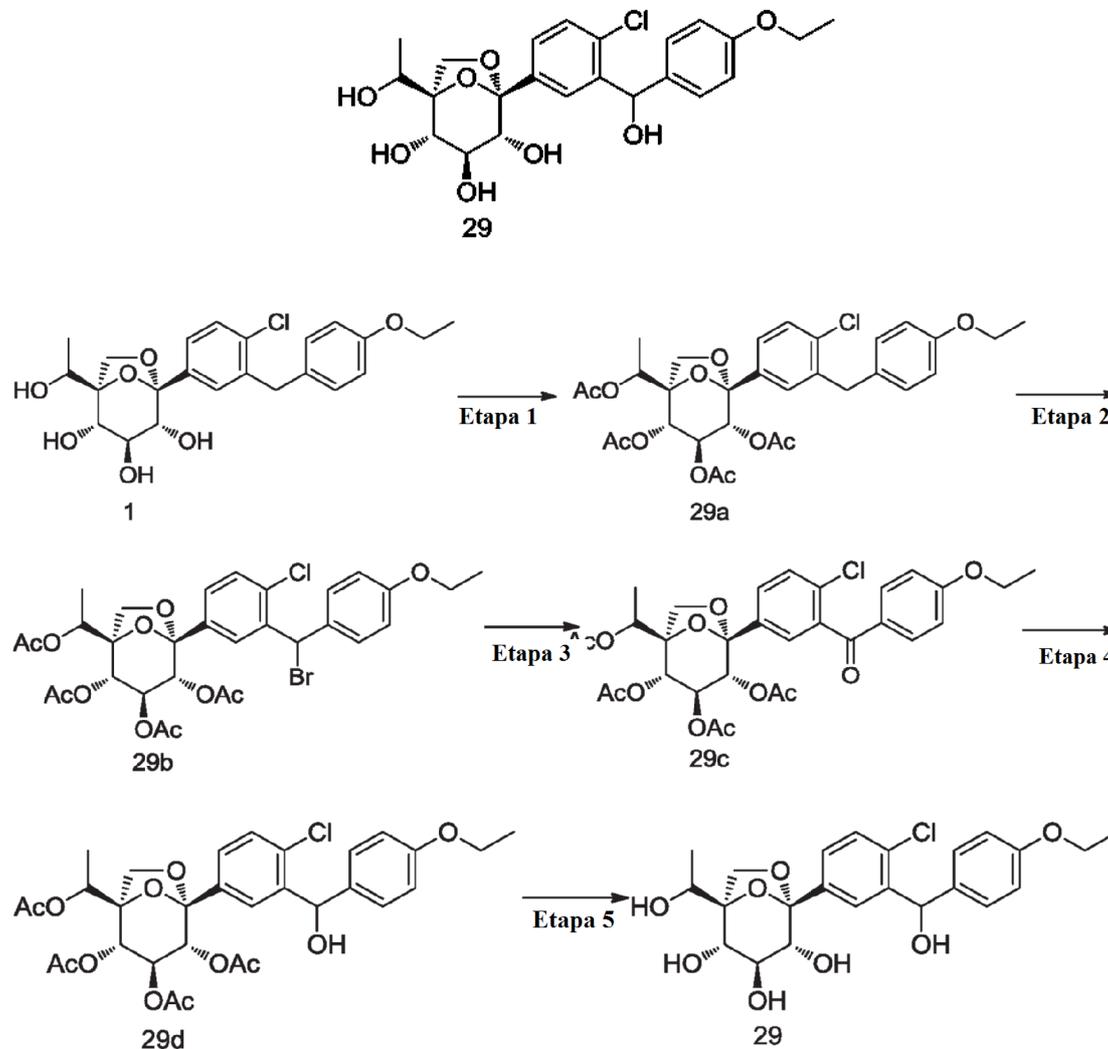
Etapa 12) (1R,2R,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **28**

A una solución de (1R,2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-ol **28l** (140 mg, 0,22 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (v/v=4/1, 20 ml) se le añadieron ácido clorhídrico (0,03 ml, 1,11 mmol) y Pd/C (23 mg, 0,02 mmol, 10 %) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 1 hora y se filtró. El filtrado se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 3) y con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **28** en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 14,1 %, HPLC: 86,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,35 - 5,30 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 4H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,02 (d, 3H); y EM (IEN, ion pos.) m/z: 451,1[M+H]⁺.

Ejemplo 29

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(4-etoxifenil)-hidroxi-metil]fenil]-1-[(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **29**

5



10 Etapa 1) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29a**

A una solución de anhídrido acético (4,0 g, 39,1 mmol) y (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **1** (1,96 g, 4,3 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió trietilamina (9,0 ml, 64,5 mmol) a temperatura ambiente, y después se añadió una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se ajustó con cloruro de amonio acuoso saturado hasta que el pH llegó a 7. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=4/1 para dar el compuesto del título **29a** en forma de un sólido de color blanco (2,64 g, 99,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,49 (m, 1H), 5,41 (t, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,34 (d, 3H).

25 Etapa 2) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[3-[bromo-(4-etoxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29b**

A una solución de [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29a** (0,5 g, 0,8 mmol) en tetraclorometano (15 ml) se le añadieron *N*-bromosuccinimida (158 mg, 0,88 mmol) y a su vez 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (11,8 mg, 0,07 mmol) a

30

temperatura ambiente en N₂. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y se filtró. Al filtrado se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=4/1 para dar el compuesto del título **29b** en forma de un sólido de color blanco (278 mg, 49,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,89 (d, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,18 - 6,11 (m, 1H), 5,52 (t, 1H), 5,49 - 5,42 (m, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,36 (d, 3H).

Etapa 3) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-(4-etoxibenzoil)fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29c**

A una solución de [(1R,2S,3S,4R,1S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[3-[bromo-(4-etoxifenil)metil]-4-cloro-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29b** (242 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (220 mg, 0,52 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y después a la mezcla de reacción se le añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y tiosulfato de sodio acuoso (10 ml). La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 30 min a 0 °C y se repartió. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=4/1 para dar el compuesto del título **29c** en forma de un sólido de color blanco (411 mg, 87,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,77 (d, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 5,49 (d, 1H), 5,44 (t, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,36 (d, 3H).

Etapa 4) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)-hidroxi-metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il] acetato **29d**

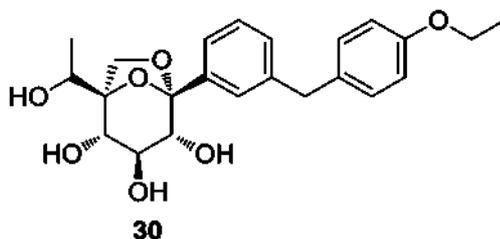
A una solución de [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-(4-etoxibenzoil)fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29c** (411 mg, 0,65 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (98 mg, 2,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se inactivó con agua. Parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **29d** en forma de un sólido de color blanco (377 mg, 91,5 %). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

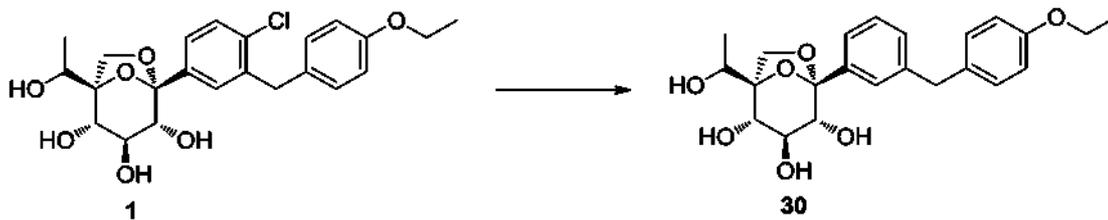
Etapa 5) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)-hidroxi-metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **29**

A una solución de [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)-hidroxi-metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **29d** (316 mg, 0,5 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió carbonato potásico (344 mg, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Parte del disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y después con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **29** en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 20,0 %, HPLC: 99,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,93 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,17 (d, 3H); y EM (IEN, ion pos.) m/z: 5112[M+HCOO].

Ejemplo 30

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[3-[(4-Etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **30**



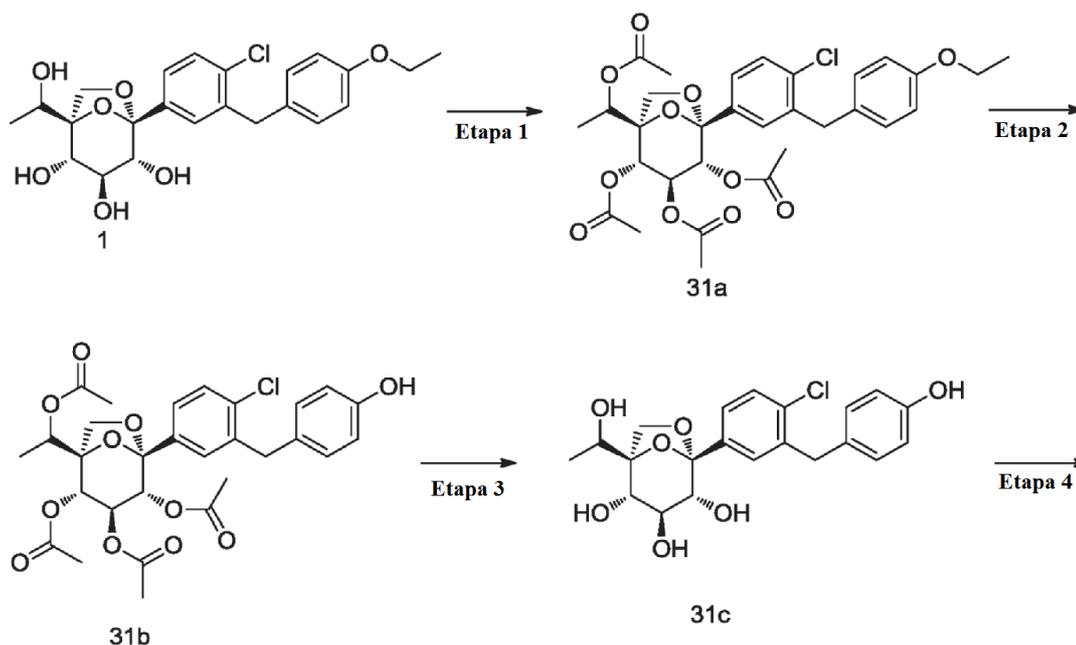
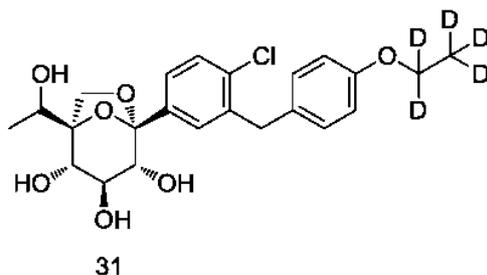


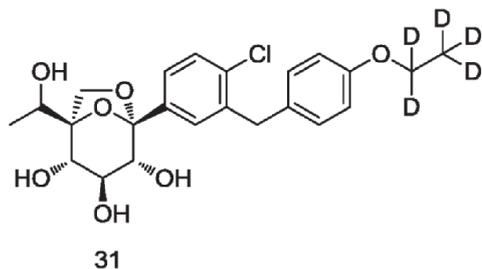
5 A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **1** (10,0 g, 21,6 mmol, HPLC: 97,5 %) en metanol (80 ml) se le añadieron Pd/C (1,5 g, 0,705 mmol, 5 %) y a su vez trietilamina (5 ml, 32,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 20 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron acetato de etilo (80 ml) y agua (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se detuvo durante unos minutos y se repartió. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **30**

10 en forma de un sólido de color blanco (9,2 g, 99,6 %, HPLC: 97,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,43 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,95 - 3,91 (m, 3H), 3,80 (dd, 1H), 3,68 (t, 1H), 3,60 (d, 1H), 1,37 (t, 3H), 1,33 (d, 3H); y EM (IEN, ion pos.) m/z: 417,1[M+H]⁺.

15 Ejemplo 31

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxi-etil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **31**





Etapa 1) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il] acetato **31a**

5

A una solución en diclorometano (2 ml) se le añadieron anhídrido acético (0,5 ml, 5,3 mmol), (1R,2S,3S,4R,5S)-5-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)fenil)-1-(1-hidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **1** (0,2 g, 0,44 mmol), 4-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol) y piridina (0,4 ml, 5,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió éter isopropílico (10 ml), la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico (10 ml x 2, 1 N), bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml x 2) y con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título **31a** en forma de un sólido de color blanco (0,27 g, 98,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,47 (dd, 1H), 5,39 (t, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,07 (c, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,82 (dd, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,31 (d, 3H).

10

15

Etapa 2) [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **31b**

20

A una solución de [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **31a** (4,8 g, 7,75 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadieron gota a gota tribromuro de boro (54 ml, 54 mmol, 1,0 M en diclorometano) a -78 °C en N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después a -40 °C durante 30 min, adicionalmente a -30 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 g). La mezcla resultante se ajustó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH 7, se separó y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío.

25

30

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc(v/v)=2/1 para dar el compuesto del título **31b** en forma de una espuma de color blanco (1,2 g, 23,0 %, HPLC: 87,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM m/z (IEN): 613,2 [M+Na]⁺; y RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 5,47 (d, 1H), 5,39 (t, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,07 (c, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,31 (d, 3H).

35

Etapa 3) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **31c**

40

A una solución de [(1R,2S,3S,4R,5S)-2,4-diacetoxi-1-(1-acetoxietil)-5-[4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acetato **31b** (1,17 g, 1,98 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió metóxido de sodio (85 mg, 1,57 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 4 horas y después se añadió ácido acético (0,1 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título **31c** en forma de una espuma de color blanco (0,78 g, 93,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 7,44 (d, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,17 (d, 1H), 4,06-3,98 (m, 3H), 3,92 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,55 (d, 1H), 1,33 (d, 3H).

45

Etapa 4) (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **31**

50

A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-hidroxifenil)metil]fenil]-1-(1-hidroxietyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **31c** (790 mg, 1,87 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadieron carbonato de cesio (790 mg, 2,42 mmol) y 1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi-4-metilbencenosulfonato (570 mg, 2,78 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 75 °C en N₂ durante 16 horas y después se enfrió a ta. La mezcla se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo

55

con EtOAc para dar el compuesto del título **31** en forma de una espuma de color blanco (0,54 g, HPLC: 94,1 %).

Una suspensión de (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[[4-(1,1,2,2,2-pentadeuterioetoxi)fenil]metil]fenil]-1-(1-hidroxietil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol **31** (0,54 g, 1,11 mmol) en etanol anhidro (2 ml) se agitó a ta durante 1 hora y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (1 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título **31** en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 99,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM m/z (IEN):456,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,40 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,02-3,95 (m, 3H), 3,83 (p, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,43 (td, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Medición de la actividad de SGLT-1 y SGLT-2

Fin del ensayo

Los siguientes métodos pueden usarse para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos descritos en la invención para SGLT-1 y SGLT-2.

Materiales de ensayo

La solución de ¹⁴C-AMG se adquirió a través de PerkinElmer, n.º de cat. NEZ080001MC.

El α-metilglucósido se adquirió a través de Sigma, n.º de cat. M9376-100G.

La N-metil-D-glucosamina se adquirió a través de Sigma, n.º de cat. M2004-100G.

La floridzina se adquirió a través de Sigma, n.º de cat. P3449-1G. La placa de 96 pocillos se adquirió a través de Corning, n.º de cat. 3903.

Método de ensayo

Se sembraron células CHO transfectadas de manera simulada con FIP (3 3 10⁴ células) y células CHO que expresaban SGLT1/SGLT2 humano en placas de 96 pocillos, respectivamente. Las células se incubaron durante 12 horas. Cada pocillo de las placas de 96 pocillos se lavó con 150 µl de tampón sin sodio una vez. A cada pocillo se le añadieron 50 µl de tampón que contenía sodio que contenía los compuestos de ensayo con diferentes concentraciones y 0,5 µM de [¹⁴C]-AMG. La mezcla de incubación se incubó a 37 °C durante 1 hora. A cada pocillo se le añadieron 150 µl de tampón sin sodio enfriado previamente para terminar la reacción. El sedimento celular se lavó tres veces con tampón sin sodio y se retiró el líquido residual en los pocillos. A cada pocillo se le añadieron 20 µl de NaOH 100 mM enfriado previamente. Las placas de 96 pocillos se agitaron a 900 rpm durante 5 minutos. Se añadió fluido de centelleo (80 µl) a cada pocillo, y después se agitó a 600 rpm durante 5 minutos. La cantidad de ¹⁴C-AMG se detectó cuantitativamente usando centelleo líquido. Los resultados se muestran en la tabla 1:

Tabla 1:

Número de ejemplo	CI ₅₀ (SGLT-2)/nM	CI ₅₀ (SGLT-1)/nM
1	1,65	260
2	1,14	110
3	9,8	-
4	9,39	4210
5	-	-
6	3,60	840
7	4,96	26810
8	51,8	-
10	3729	-
11	498,1	-
12	12,7	-
13	44,15	-
15	1,96	3760
16	2,95	290
17	1,22	1310
18	3,66	820
19	1,27	350
20	0,85	180
21	0,81	170
22	1,84	120
23	2,28	1040
24	2,19	560

25	3,48	-
26	6,85	5560
27	13,8	-
28	12,59	-
29	1,46	3400
30	12,1	-

Conclusiones: Los compuestos descritos en la presente invención tienen una alta selectividad y un efecto inhibidor significativo en SGLT-2.

5 OGTT y prueba de excreción de glucosuria

Fin del ensayo

10 Los siguientes métodos se usaron para evaluar los efectos de los compuestos de la invención en la mejora de la tolerancia a la glucosa oral y la excreción de glucosuria.

Materiales de ensayo

15 La glucosa se adquirió a través de Cheng Du Kelong Chemical Reagent Company.

La prueba de glucosuria se determinó en un Analizador de Bioquímica de Roche.

La prueba de glucosa en sangre se determinó en un medidor de glucosa en sangre Accu-Check Performa de Roche.

20 Método de ensayo

Se midieron el peso y los niveles de glucosa en sangre de ratones C57BL/6 después de un ayuno durante una noche de 15 horas. Se agrupó a los ratones según su peso y niveles de glucosa en plasma en ayunas. Se administró a cada grupo de ensayo el compuesto correspondiente una vez mediante sonda nasogástrica, y al grupo de control de blanco se le administró el disolvente. Después de 15 minutos, se midió el nivel de glucosa en sangre (es decir, el nivel de glucosa en el punto cero) de cada grupo, y se administró glucosa a cada grupo (2,5g/kg) inmediatamente mediante sonda nasogástrica. Se extrajo sangre a través de la vena caudal de los ratones C57BL/6 a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos después de la administración de la glucosa y se midieron de manera continua los niveles de glucosa en sangre en un medidor de glucosa en sangre. Después de medir el nivel de glucosa en el instante de 120 min, se colocó a cada grupo en una jaula de metabólica, y se recogió la orina durante de 2,25 a 6 horas y de 6 horas a 24 horas después de la administración de fármaco con la jaula de metabólica como unidad. Se midió el volumen de orina de cada jaula de metabólica en cada instante y se determinó el nivel de glucosuria en un analizador bioquímico automático. Los animales tuvieron libre acceso a comida y agua durante la recolección de orina.

35 Los resultados de la prueba indicaron que los compuestos de la presente invención tienen efectos distintivos en la mejora de la tolerancia a la glucosa oral y la excreción de glucosuria.

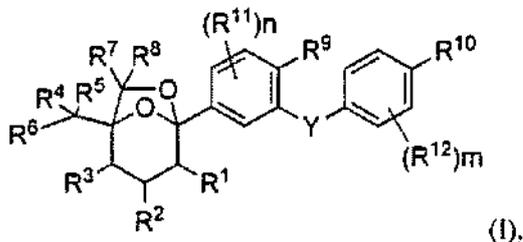
40 La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización", "algunas realizaciones", "una realización", "otro ejemplo", "un ejemplo", "un ejemplo específico" o "algunos ejemplos" significa que un rasgo, estructura, material, o característica específica descrita en relación a la realización o ejemplo se incluye en al menos una realización o ejemplo de la presente divulgación. Por lo tanto, la aparición de frases tales como "en algunas realizaciones", "en una realización", "en otro ejemplo", "en un ejemplo", "en un ejemplo específico" o "en algunos ejemplos" en diversas partes a lo largo de la presente memoria descriptiva no hace referencia necesariamente a la misma realización o ejemplo de la presente divulgación. Además, los rasgos, estructuras, materiales o características particulares pueden combinarse de cualquier modo adecuado en una o más realizaciones o ejemplos.

45 Aunque se han demostrado y descrito realizaciones explicativas, los expertos en la materia apreciarán que las realizaciones anteriores no pueden interpretarse como limitantes de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



(I).

en la que cada una de R^1 , R^2 y R^3 es -OH;

en la que R^6 es -OR^{6a} o -OC(=O)R^{6b}; y

10 R^4 es independientemente -H, alquilo, alquilamino, alquinilo, alquenilo o ciano, y en donde opcionalmente cada uno de alquilo, alquilamino, alquinilo y alquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi, mercapto, alquilamino y trifluorometilo; y

15 R^5 es independientemente alquilo, alquilamino, alquinilo, alquenilo o ciano, y en donde opcionalmente cada uno de alquilo, alquilamino, alquinilo y alquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi, mercapto, alquilamino y trifluorometilo; o

20 R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A, en donde el anillo A es un anillo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado, y en donde el anillo A opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I; o en la que R^4 es -H; y

25 R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo B, en donde el anillo B es un anillo de 3 a 8 miembros, saturado o insaturado, y en donde el anillo B opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I;

30 en la que R^{6a} es -H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, y en donde opcionalmente cada uno de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi, mercapto, trifluorometilo, -SR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -NHC(=O)R¹⁴, -S(=O)₂R¹⁴ y -S(=O)R¹⁴;

35 en la que R^{6b} es alquilo, alcoxi, arilalcoxi o heteroarilalcoxi, y en donde opcionalmente cada uno de alcoxi, arilalcoxi o heteroarilalcoxi está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo, alquenilo, carboxi y mercapto;

en la que R^7 es -H, alquilo, alquilamino, alquinilo o alquenilo;

en la que R^8 es -H, alquilamino, alquinilo o alquenilo;

en la que R^9 es -H, -F, -Cl, -Br, -I o alquilo C₁₋₆;

en la que R^{10} es alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

40 en la que Y es metileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -H, -F, -Cl, -Br e hidroxilo;

en la que cada R^{11} es independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -I o alcoxi C₁₋₆;

en la que n es 1, 2 o 3;

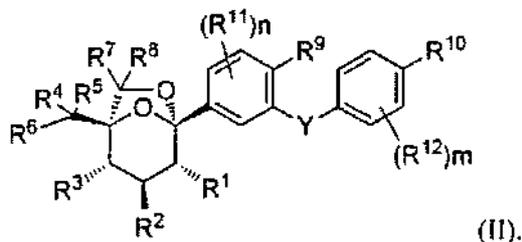
en la que cada R^{12} es independientemente -H, -F, -Cl o -I;

en la que m es 1, 2, 3 o 4; y

45 en la que cada R^{14} es independientemente -H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, y en donde opcionalmente cada uno de alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, amino, ciano, alquilo, alcoxi, alquilamino, hidroxialquilo, cicloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalcoxi, trifluorometilo, carboxi y -C(=O)O-alquilo.

50

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable,



3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2,
 en el que R^4 es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} o ciano, y en el que
 5 opcionalmente cada uno de alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} y alquenilo C_{2-4} , está sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo
 C_{2-4} , carboxi, mercapto y alquilamino C_{1-2} ;
 y R^5 es independientemente alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} o ciano, y en el que
 opcionalmente cada uno de alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} y alquenilo C_{2-4} , está sustituido con uno o más
 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo
 C_{2-4} , carboxi, mercapto y C_{1-2} alquilamino, o
 R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A, en donde el anillo A es un anillo de 3 a
 6 miembros, saturado o insaturado, y en donde el anillo A opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos
 atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en donde el anillo A está
 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre -F, -Cl, -Br y -I.
4. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2,
 en el que cada uno de R^4 es independientemente -H, metilo, etilo, propilo, alilo, ciano, aminometilo, metilamino,
 metilaminometilo, dimetilaminometilo, etilamino, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, hidroximetilo o clorometilo,
 20 y R^5 es independientemente metilo, etilo, propilo, alilo, ciano, aminometilo, metilamino, metilaminometilo,
 dimetilaminometilo, etilamino, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, hidroximetilo o clorometilo, o
 R^4 y R^5 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A, en donde el anillo A es un anillo de 3 a
 4 miembros, saturado o insaturado, y en donde el anillo A opcionalmente contiene uno o más átomos o grupos
 atómicos seleccionados entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido
 25 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I.
5. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2,
 en el que R^6 es -OR^{6a} o -OC(=O)R^{6b}, o
 R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo B, mientras tanto R^4 es -H, en donde el
 30 anillo B es un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, y en donde el anillo B opcionalmente contiene uno o
 más átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en donde
 el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl,
 -Br y -I;
 en el que R^{6a} es -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o
 35 heteroaril C_{1-9} -alquilo C_{1-6} , y en donde opcionalmente cada uno de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{2-6} , arilo
 C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , C_{6-10} aril-alquilo C_{1-6} y heteroaril C_{1-9} -alquilo C_{1-6} está sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , carboxi,
 mercapto, trifluorometilo, -SR¹⁴, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -OC(=O)OR¹⁴, -NHC(=O)R¹⁴, -S(=O)₂R¹⁴ y
 -S(=O)R¹⁴; y
 40 en el que R^{6b} es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} o heteroaril C_{1-9} -alcoxi C_{1-6} , y en donde opcionalmente
 cada uno de alcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} y heteroaril C_{1-9} -alcoxi C_{1-6} está sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, ciano, amino, alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , carboxi y
 mercapto.
- 45 6. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2,
 en el que R^6 es -OR^{6a} o -OC(=O)R^{6b}, o
 en el que R^4 es -H, y R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo B, en donde el anillo
 B es un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, y en donde el anillo B opcionalmente contiene uno o más
 átomos o grupos atómicos seleccionados independientemente entre -NH-, -O-, -S-, -C(=O)- y -S(=O)-, y en donde el
 50 anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl,
 -Br y -I;
 en el que R^{6a} es -H, metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, clorometilo o diclorometilo; y
 en el que R^{6b} es metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi o *terc*-butoxi.
- 55 7. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^7 es -H, alquilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} o
 alquenilo C_{2-4} ; y R^8 es -H, alquilamino C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} o alquenilo C_{2-4} .

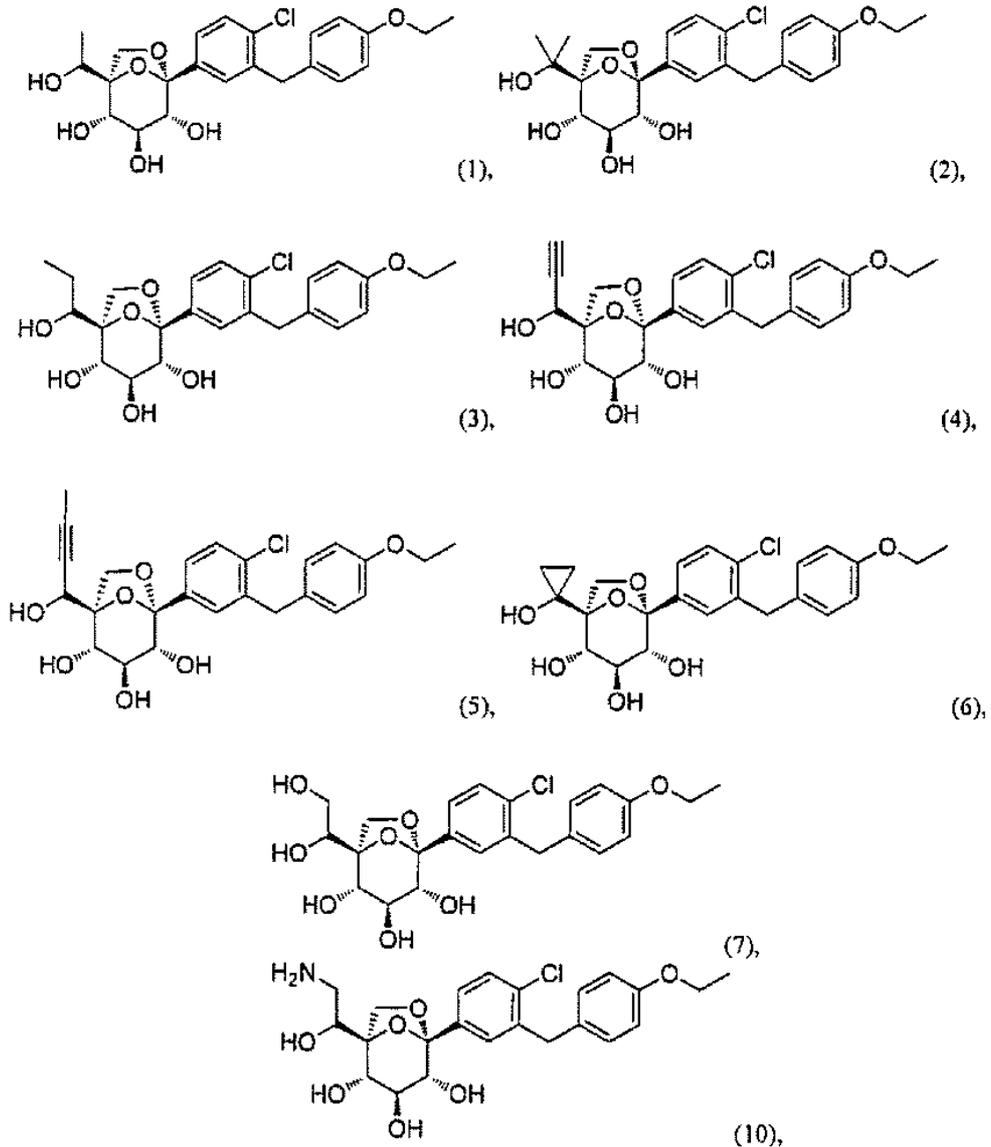
8. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R⁷ es -H, metilo, etilo o isopropilo; y R⁸ es -H.

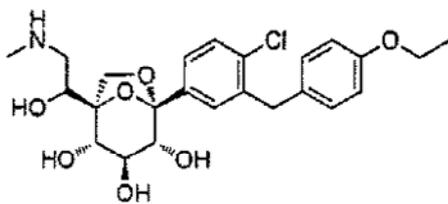
9. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹⁰ es metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2- difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o perfluoroetoxi.

5 10. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que cada R¹⁴ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₂₋₈, y en donde opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo C₂₋₈ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₉, heterocicliloxi C₂₋₈, trifluorometilo, carboxi y -C(=O)O-alquilo C₁₋₄.

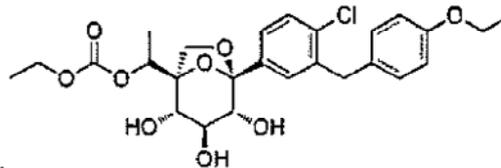
10 11. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene una de las siguientes estructuras:

11. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene una de las siguientes estructuras:

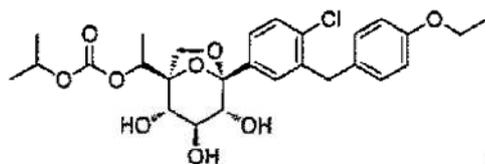




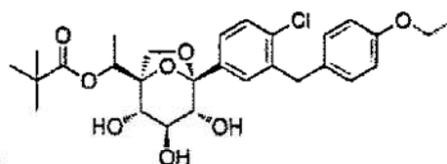
(11),



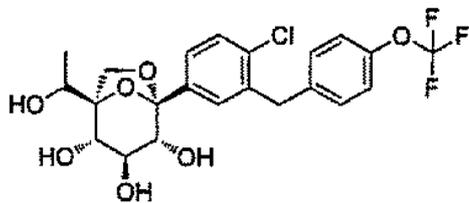
(12),



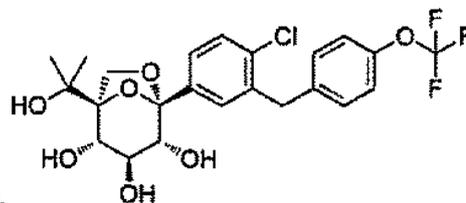
(13),



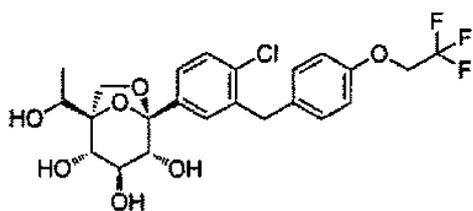
(14),



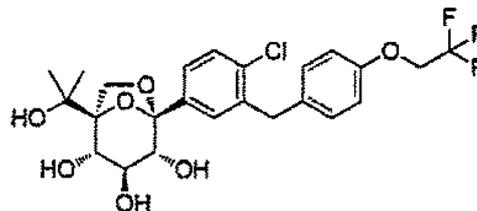
(15),



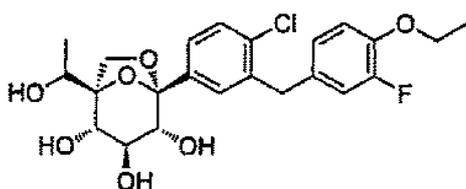
(16),



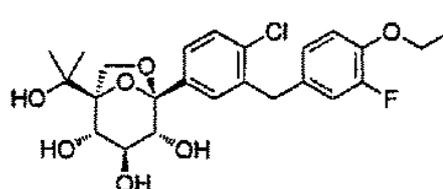
(17),



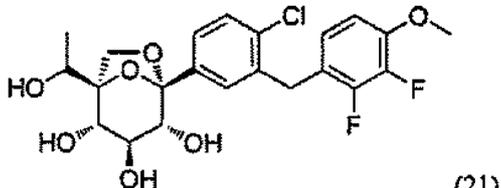
(18),



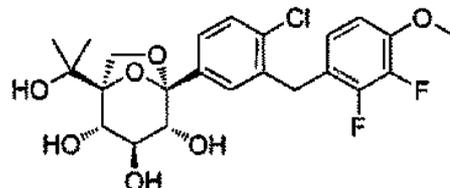
(19),



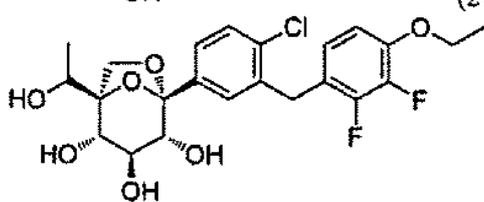
(20),



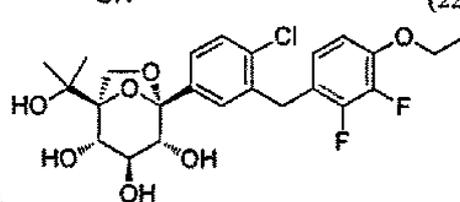
(21),



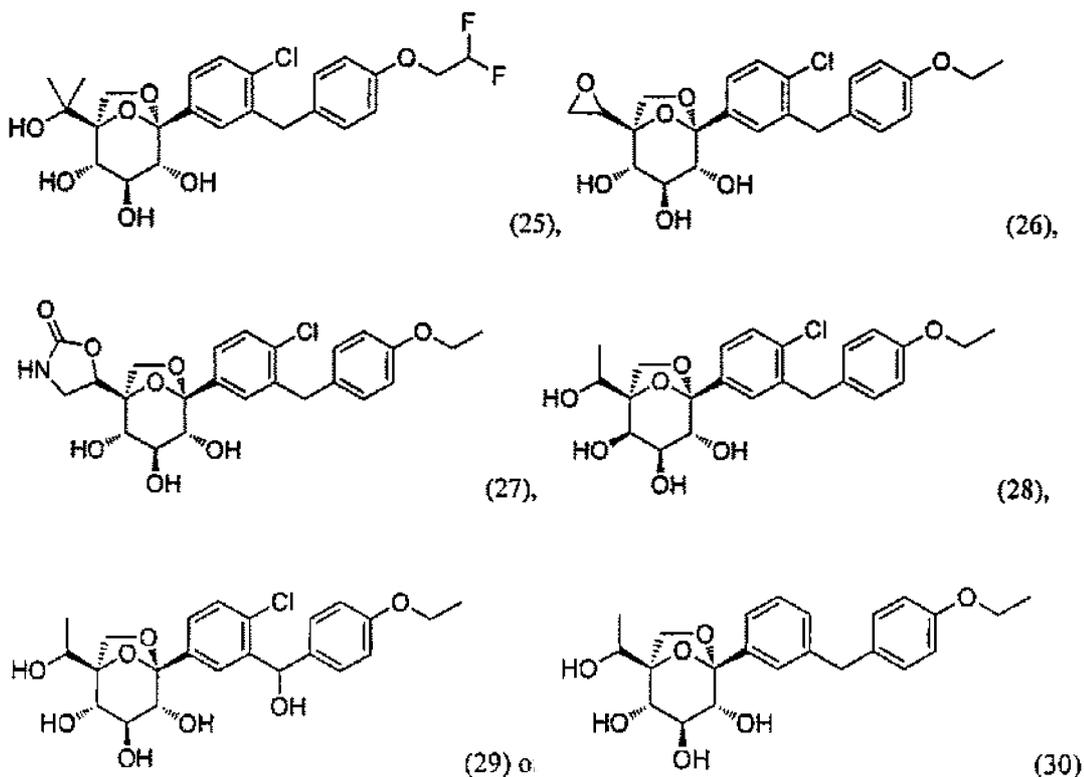
(22),



(23),



(24),



5 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un racemato, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vector, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que además comprende un agente terapéutico adicional, en la que el agente terapéutico adicional es un agente antidiabético distinto a un inhibidor de SGLT-2, un agente antihiper glucémico, un agente antiadipocitos, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetario, un fármaco antiaterosclerótico, un agente reductor de lípidos, un antiinflamatorio o una combinación de los mismos.

15 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el agente antidiabético distinto de un inhibidor de SGLT-2 o el agente antihiper glucémico son una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR, un inhibidor de α P2, un agonista dual de PPAR α / γ , un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), una meglitidina, insulina, un inhibidor del péptido similar a glucagón-1 (GLP-1), un inhibidor de PTP1B, un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de glucosa-6-fosfatasa o una combinación de los mismos.

20 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente reductor de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de HMGCoA reductasa, un inhibidor de escualeno sintasa, un derivado del ácido fibrico, inhibidor del covector de ácidos, un regulador positivo de la actividad del receptor de LDL, niacina o un derivado de la misma, un secuestrante de ácidos biliares o una combinación de los mismos.

25 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente reductor de lípidos es pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina, rosuvastatina o una combinación de los mismos.

30 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 para su uso en la inhibición de la actividad de SGLT-2.

35 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad, aliviar los síntomas de una enfermedad, retrasar la progresión o la aparición de una enfermedad o aumentar el nivel de HDL, en donde la enfermedad es diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles en sangre elevados de ácidos grasos o de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, una complicación diabética, aterosclerosis o hipertensión.