

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 115**

51 Int. Cl.:

C07H 15/203 (2006.01)

C07H 15/20 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/024411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14165107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14721598 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2970353**

54 Título: **Derivados de manosa para tratar las infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

12.03.2013 US 201361777398 P

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

30.07.2018

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**DIETRICH, EVELYNE;
POISSON, CARL;
GALLANT, MICHEL;
LESSARD, STEPHANIE;
LIU, BINGCAN;
DAS, SANJOY, KUMAR;
RAMTOHUL, YEEMAN;
REDDY, THUMKUNTA, JAGADEESWAR;
MARTEL, JULIEN;
VALLEE, FREDERIC y
LEVESQUE, JEAN-FRANCOIS**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 677 115 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 manosa para tratar las infecciones bacterianas.

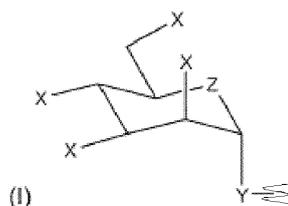
5 Antecedentes de la invención

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es un trastorno complejo inflamatorio crónico, con las dos formas comunes que son la colitis ulcerosa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD). La IBD es una enfermedad multifactorial que es resultado de factores genéticos predisponentes, desencadenantes ambientales, disbiosis de la microbiota gastrointestinal y una respuesta inflamatoria inapropiada (Man *et al*, 2011, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, Mar, 8(3):152-68).

Diversos estudios han mostrado en comunidades bacterianas asociadas con las mucosas y fecales que la microbiota de pacientes con la enfermedad de Crohn (CD) difiere a la de los sujetos sanos, también con aquellos pacientes con colitis ulcerosa (UC). A pesar de que los cambios de los que se informa no siempre son consistentes, generalmente se incrementan los números de *Escherichia coli*, mientras que *Firmicutes* son escasos en pacientes con CD (Peterson *et al*, 2008, Cell Host Microbe, 3: 17-27; Frank *et al*, 2007, Proc. Natl. Acad. Sci., 104:13780-13785). Resulta controvertido si estos cambios son factores causales o consecuencias de la inflamación. Hasta la fecha, diversos patógenos se han propuesto como agentes causantes. En particular, se ha informado de que la *E. coli adherente-invasiva* (AIEC) es más prevalente en pacientes con CD que en sujetos sanos en diversos países (Reino Unido, Francia y US) (Darfeuille-Michaud *et al*, 2004, Gastroenterology, 127:412-421; Martinez-Medina *et al*, 2009, Inflamm Bowel Dis., 15:872-882). Las cepas AIEC se han aislado de lesiones al íleo en ~35% de pacientes con CD comparados con el ~5% de sujetos sanos. Una de las características de AIEC es su habilidad para adherirse e invadir células epiteliales. Es conocido a partir de varios modelos que la unión de adhesivos expresados en la superficie de la célula bacteriana para definir receptores glicosilados en el tejido hospedador se considera que es una fase inicial y crítica en la patogénesis, a continuación abriendo una nueva ruta para la terapia tal como bloqueando la interacción entre pilu tipo 1 y CEACAM6, un receptor hospedador conocido para FimH (Barnich *et al*, 2007, J. Clin. Invest., 117:1566-1574; Carvalho *et al*, 2009, JEM, vol. 206, no. 10, 2179-2189). Por lo tanto, una inhibición de la adhesión, y consecuentemente una replicación intracelular de AIEC en las células epiteliales, pueden prevenir la implantación de una infección submucosa que conduce a una inflamación mucosa y la alteración de la barrera epitelial.

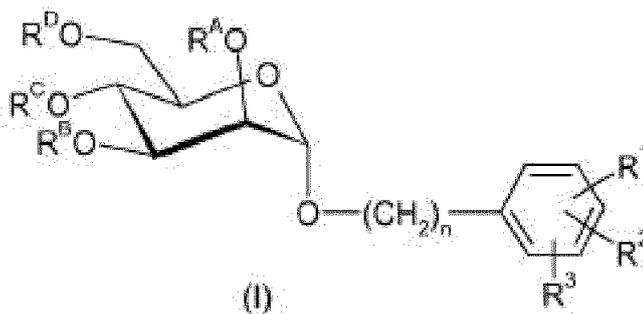
También se ha mostrado recientemente que los antagonistas de FimH son potencialmente eficaces para tratar las infecciones de las vías urinarias (J. Med. Chem. 2010, 53, 8627-8641).

Las solicitudes internacionales WO 2011/050323 y WO 2012/109263 divulgan los compuestos de fórmula (I) a continuación:



en los que X es H, OR₂ (en particular OH), SR₂ o NHR₂.

La solicitud internacional WO 2012/164076 divulga los derivados de fosfato de fórmula (I) a continuación, útiles para la prevención y el tratamiento de las infecciones bacterianas, en particular las infecciones urinarias causadas por *E. Coli*:



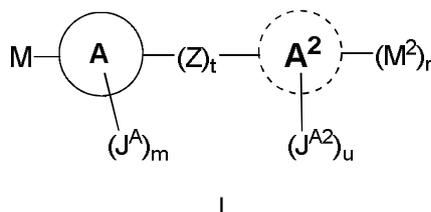
en los que uno de entre R^A, R^B, R^C y R^D es PO₂(OH)₂.

La solicitud internacional WO 2011/073112 divulga unos derivados de manosa útiles para tratar las infecciones de las vías urinarias y la WO 2005/089733 divulga unos derivados de manosa útiles para inhibir la unión de las bacterias Gram negativas sobre un epitelio hospedador implicada en particular en las infecciones de las vías urinarias, pulmonares y gastrointestinales, encontrándose la porción de manosa intacta (es decir, no sustituida).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos útiles para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas, tales como infecciones de las vías urinarias (UTI) y enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).

Los compuestos de la presente invención se representan por la siguiente estructura de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



en la que M, M², el anillo A, el anillo A², Z, J^A, J^B, m, r, t, y u se describen en la presente memoria.

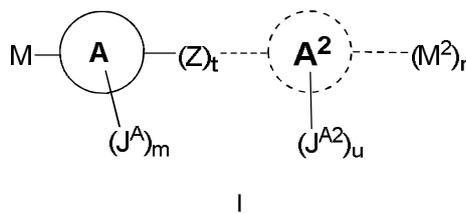
Los compuestos de la invención presentan unas porciones de manosa modificada que presentan un incremento inesperado en la estabilidad en comparación con los compuestos con porciones de manosa sin modificar.

La presente invención proporciona asimismo unos procesos para elaborar los compuestos descritos en la presente memoria. Además, la presente invención proporciona una composición que comprende los compuestos descritos en la presente memoria, y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona métodos para tratar o prevenir infecciones bacterianas en un sujeto, comprendiendo la administración de una cantidad eficaz del compuesto o composición descrito/a en la presente memoria a un sujeto.

Descripción detallada de la invención

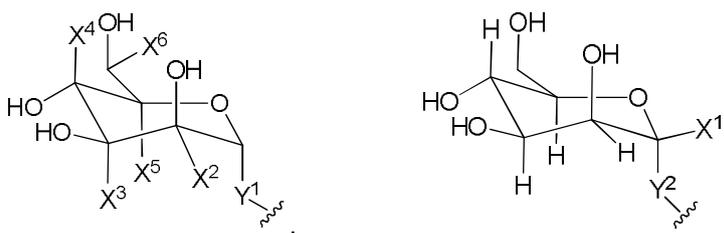
La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas, tales como infección de las vías urinarias (UTI) y enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).

En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan por la siguiente estructura de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

cada M y M² es independientemente



en las que:

Y^1 es -O-, -O(alifático de C_1-C_4)-, -O(alifático de halo C_1-C_4)-, -S-, -S(alifático de C_1-C_4)-, -S(O)_p-, -S(O)_p(alifático de C_1-C_4)-, o -alifático de (C_1-C_6);

5 Y^2 es -O(alifático de C_1-C_4)-, -S(alifático de C_1-C_4)-, -SO₂(alifático de C_1-C_4)-, o -alifático de (C_1-C_6);

X^1 es -U¹-V¹; X^1 se sustituye opcionalmente con halo de 1-4 casos;

10 U¹ es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

V¹ es un alifático de C_1-C_{10} en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

15 X^2 es H, alifático de C_1-C_{10} , -U²-V², o -U²-V²-Q;

U² es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

V² es un alifático de C_1-C_{10} en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

20 Q es un saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático de 3-8 miembros que presenta 0-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

25 en las que X^2 se sustituye opcionalmente con halo, CN, NO₂, o alifático de C_1-C_{10} de 1-4 casos en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, o -S(O)-, o -S(O)₂;

cada X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 es independientemente H o alquilo de C_{1-3} ;

30 siempre y cuando solo uno X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 no sea H;

El anillo A es un cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6-10 , o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o el heteroarilo independientemente presentan 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre;

35 El anillo A² está opcionalmente ausente, cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6-10 , o heteroarilo de 5-14 miembros;

40 Z es -CH=CH-, -C≡C-, o el anillo B se sustituye con (J^B)_n

El Anillo B es cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6-10 , o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

45 Cada J^A, J^{A2}, y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, oxo, cicloalquilo de C_{3-8} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C_6-10 , heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C_6-10)-(alquilo de C_1-C_6)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_1-C_6)-, (cicloalquilo de C_{3-8})-(alquilo de C_1-C_6)-, (heterociclilo de 3-8 miembros)-(alquilo de C_1-C_6)-, o un alifático de C_1-C_{12} ; en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1-C_{12} o hasta tres unidades de metileno del alquilo de C_1-C_6 se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O); cada J^A, J^{A2}, y J^B es independientemente y se sustituyen opcionalmente con halo, CN, NO₂, o alifático de C_1-C_{10} de 1-5 casos en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, o -S(O)-, o -S(O)₂;

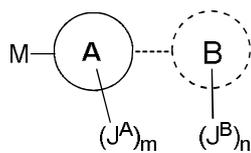
55 R y R² cada uno es independientemente H, alifático de C_1-C_6 , o cicloalquilo de C_{3-6} ;

cada m, n, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

cada t y r es independientemente 0 o 1; y

60 cada p y q es independientemente 1 o 2.

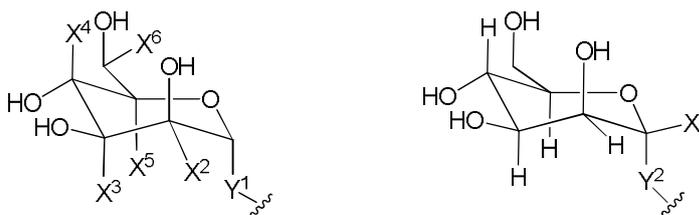
En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se representan por la siguiente estructura de la fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



1a

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en los que

M es



10 en los que:

Y¹ es -O-, -O(alquilo de C₁.C₄)-, -S-, -S(alquilo de C₁.C₄)-, -S(O)_p-, -S(O)_p(alquilo de C₁.C₄)-, o -alquilo de (C₁.C₆);

15 Y² es -O(alquilo de C₁.C₄)-, -S(alquilo de C₁.C₄)-, -SO₂(alquilo de C₁.C₄)-, o -alquilo de (C₁.C₆);

cada X³, X⁴, y X⁶ es H o alquilo de C₁₋₃;

X¹ es -U¹-V¹; X¹ se sustituye opcionalmente con halo de 1-4 casos;

20 U¹ es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

V¹ es un alifático de C₁.C₁₀ en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

25 X² es H o -U²-V²; X² se sustituye opcionalmente con halo de 1-4 casos;

U² es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

30 V² es un alifático de C₁.C₁₀ en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

X⁵ es H o alquilo de C₁₋₃;

35 siempre y cuando por lo menos uno X², X³, X⁴, X⁵, y X⁶ no sea H; y cuando X² es distinto a H, entonces X³, X⁴, y X⁶ son todos H;

el Anillo A es cicloalquilo de C₃.C₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-10 miembros; el anillo A es unido opcionalmente al Anillo B;

40 el Anillo B está ausente o es cicloalquilo de C₃.C₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C₁.C₆)-, o heteroarilo de 5-10 miembros;

45 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C₃₋₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C₁.C₆)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C₁.C₆)-, o un alifático de C₁.C₁₂ en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C₁.C₁₂ se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y se sustituyen opcionalmente con halo de 1-5 casos, CN, o NO₂;

50 R y R² cada uno es independientemente H, alifático de C₁.C₆, o cicloalquilo de C₃₋₆;

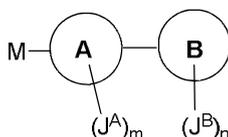
R¹ es H o alquilo de C₁₋₃;

cada m, n, y q es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; y

cada p y q es independientemente 1 o 2.

5 Debe apreciarse que cuando un anillo o una unión se dibuja con una línea punteada, esto quiere decir que el anillo o la unión está opcionalmente presente. También debe apreciarse que los anillos descritos como cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros incluyen un anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico. Por ejemplo, un cicloalquilo de C₃-C₁₀ incluye un alquilo de C₃₋₈ monocíclico parcialmente saturado o insaturado y anillos bicíclicos de alquilo de C₈₋₁₂ parcialmente saturados o insaturados. Un heterociclilo de 3-12 miembros incluye un monocíclico parcialmente saturado o insaturado de anillos heterociclilo de 3-8 miembros que presentan 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; bicíclico parcialmente saturado o insaturado de anillos heterociclilo de 8-12 miembros que presentan 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre; y tricíclico parcialmente saturado o insaturado de anillos heterociclilo de 10-14 miembros que presentan 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre. Un arilo de C₆₋₁₀ incluye fenilo y naftilo. Un heteroarilo de 5-14 miembros incluye un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que presenta 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre; un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre; y un heteroarilo tricíclico de 10-14 miembros que presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre. Un anillo multicíclico se considera un arilo o heteroarilo si por lo menos un anillo es aromático.

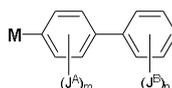
20 En algunas formas de realización, el anillo A² está ausente; r y q son 0; t es 1; y Z es el anillo B como se muestra en la fórmula Ia:



25 Ia.

En algunas formas de realización, el anillo A es un arilo de C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo o naftilo. En algunas formas de realización, el anillo A es fenilo. En algunas formas de realización, el anillo A está unido al Anillo B; y el anillo B es arilo de C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas formas de realización, el anillo B es un fenilo.

En algunas formas de realización, el anillo A está unido al Anillo B como se representa en la fórmula II:



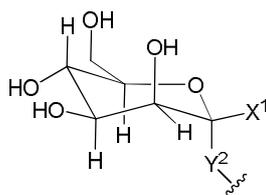
35 Fórmula II;

en la que el anillo M, J^A, J^B, m, y n son como se define en la presente memoria.

40 En algunas formas de realización, J^A es halo, halo alifático de C₁₋₄, alifático de C₁₋₄, -O(alifático de C₁₋₄), y J^B es NO₂, C(O)N(R)₂, C(O)OR, o CONH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH₂.

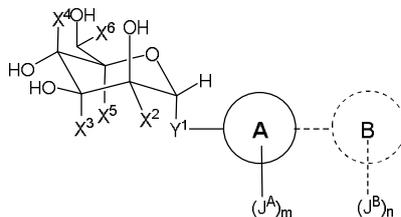
45 En algunas formas de realización, Y¹, Y², y Y³ son -O-. En algunas formas de realización, Y¹, Y², o Y³ es alifático de C₁₋₆, en el que los grupos alifáticos es Y¹, Y², y Y³ cada uno se sustituye opcionalmente e independientemente con halo de 1-4.

En otras formas de realización, M es



50 Y todavía en otras formas de realización, Y² es O. En algunas formas de realización, X¹ es alquilo de C₁₋₃. En ciertas formas de realización, X¹ es metilo.

Otra forma de realización proporciona un compuesto de la fórmula A:



Fórmula A

5

en el que

10

Y^1 es -O-, -O(alquilo de C_1 - C_4)-, -S-, -S(alquilo de C_1 - C_4)-, -S(O)_p-, -SO_p (alquilo de C_1 - C_4)-, o -alifático de (C_1 - C_6);

X^2 es H, alifático de C_1 - C_{10} -, -U²-V², o -U²-V²-Q;

15

U² es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

V² es un alifático de C_1 - C_{10} en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

20

Q es un saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático de 3-8 miembros que presenta 0-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

25

en el que X^2 se sustituye opcionalmente con halo, CN, NO₂, o alifático de C_1 - C_{10} de 1-4 casos en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C_1 - C_{10} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, o -S(O)-, o -S(O)₂-;

R² es H, alifático de C_1 - C_6 , o cicloalquilo de C_3 - C_6 ;

cada X^3 , X^4 , y X^6 es independientemente H o alquilo de C_1 - C_3 ;

30

X^5 es H;

siempre y cuando solo uno de X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 no sea H;

35

El Anillo A es cicloalquilo de C_3 - C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6 - C_{10} , o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o el heteroarilo independientemente presentan 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; el anillo A está unido opcionalmente al Anillo B;

40

el Anillo B está ausente, cicloalquilo de C_3 - C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6 - C_{10} , o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre;

45

cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C_3 - C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C_6 - C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C_6 - C_{10})-(alquilo de C_1 - C_6)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_1 - C_6)-, o un alifático de C_1 - C_{12} en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1 - C_{10} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y se sustituye opcionalmente con halo de 1-5 casos, CN, o NO₂;

R es H, alifático de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_6 , C(O)OH, C(O)O(alquilo de C_1 - C_4), o C(O)(alquilo de C_1 - C_4);

50

cada m y n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; y

cada p y q es independientemente 1 o 2.

55

En algunas formas de realización,

Y^1 es -O-, -O(alquilo de C_1 - C_4)-, -S-, -S(alquilo de C_1 - C_4)-, -S(O)_p-, -S(O)_p(alquilo de C_1 - C_4)-, o -alquilo de (C_1 - C_6);

X^2 es H o -U²-V²; X^2 se sustituye opcionalmente con halo de 1-4 casos;

U^2 es $-(CH_2)_q-$ o $-C(O)-$;

V^2 es un alifático de C_1C_{10} en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-NR^2-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $P(O)$;

5 R^2 es H, alifático de C_1C_6 , o cicloalquilo de C_{3-6} ;
 cada X^3 , X^4 , y X^6 es independientemente H o alquilo de C_{1-3} ;

10 X^5 es H;

siempre y cuando por lo menos un X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 no sea H; y cuando X^2 es distinto de H, entonces X^3 , X^4 , y X^6 son todos H;

15 el Anillo A es cicloalquilo de C_3C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros; en el que el heterociclilo o el heteroarilo independientemente presentan 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre; el anillo A está unido opcionalmente al Anillo B;

20 el Anillo B es cicloalquilo de C_3C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C_{6-10} , (arilo de C_{6-10})-(alquilo de C_1C_6)-, o heteroarilo de 5-10 miembros; en el que el heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre;

25 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO_2 , cicloalquilo de C_{3-8} , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C_{6-10})-(alquilo de C_1C_6)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_1C_6)-, o un alifático de C_1C_{12} en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1C_{10} se pueden reemplazar opcionalmente con $-NR$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, o $P(O)$; cada J^A y J^B es independientemente y se sustituyen opcionalmente con halo de 1-5 casos, CN, o NO_2 ;

30 R es H, alifático de C_1C_6 , cicloalquilo de C_{3-6} , $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo de C_{1-4}), o $C(O)$ (alquilo de C_{1-4});

cada m, n, y q es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

cada p y q es independientemente 1 o 2.

35 De acuerdo con otra forma de realización,

X^2 es H, alifático de C_1C_{10} , $-U^2-V^2$, o $-U^2-V^2-Q$;

U^2 es $-(CH_2)_q-$ o $-C(O)-$;

40 V^2 es un alifático de C_1C_{10} en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con $-O-$, $-NR^2-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $P(O)$;

45 Q es un saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático de 3-8 miembros que presenta 0-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

50 en el que X^2 se sustituye opcionalmente con halo, CN, NO_2 , o alifático de C_1C_{10} de 1-4 casos en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C_1C_{10} se pueden reemplazar opcionalmente con $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, o $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

en el que cada R^3 y R^5 es independientemente H, alquilo de C_{1-3} , o $-(alquilo de C_{1-3})-(fenilo)$.

En algunas formas de realización, Y^2 es $-O-$.

55 En algunas formas de realización,

X^2 es H; alquilo de C_{1-6} ; o $-U^1-V^1$; en el que

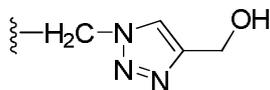
60 U^2 es $-(CH_2)_q-$ y V^2 es $-OR^3-$; $-OC(O)N(R^2)_2-$, $-N(R^2)_2-$, $-N(R^2)C(O)R^3$, $-NHC(O)OR^5$, $-NHC(O)NHR^2$, $-NHSO_2R^3$, $-NHSO_2NHR^2$, $-C(O)OR^3$, $C(O)N(R^2)_2$, $-SO_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-SO_2NHR^3$, $-SR^3$, $-P(O)(OR^3)_2$, $-OP(O)(OR^3)_2$;

o U^2 es $C(O)$ y V^2 es $-OR^3$ o $N(R^2)_2$;

en el que cada R^3 y R^5 es independientemente H, alquilo de C_{1-3} , o $-(alquilo de C_{1-3})-(fenilo)$.

65 En algunas formas de realización, U^1 es $-(CH_2)_q-$. En otras formas de realización, U^2 es $-(CH_2)_q-$. En algunas formas

de realización q es 1. En otras formas de realización, X² es H, alquilo de C₁₋₆ o -(CH₂)_qOR³. Y todavía en otras formas de realización, X² es metilo, CH₂OH, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂OCH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂OCH₂CH₂OH,



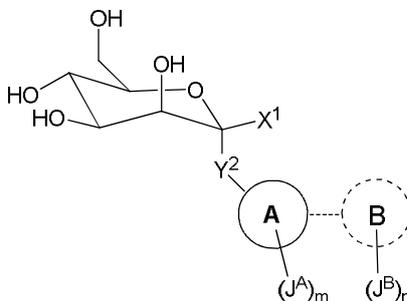
5 CH₂NHC(O)CH₃, o CH₂OCH₂Ph. Y todavía en otras formas de realización, X² es metilo, CH₂OH, o CH₂OCH₂Ph. En algunas formas de realización, X² es alquilo de C₁₋₄. En otras formas de realización, X² es metilo.

10 En algunas formas de realización, X⁶ es alquilo de C₁₋₆. En otras formas de realización, X⁶ es metilo, etilo, o isopropilo. En algunas formas de realización, X³ es metilo. En algunas formas de realización, uno de X², X³, X⁴, X⁵, y X⁶ es -U¹-V¹ y los otro cinco X², X³, X⁴, X⁵, y X⁶ son H.

15 En algunas formas de realización, J^A y J^B cada uno es independientemente halo, CN, alifático de C₁₋₁₀, C(O)(cicloalquilo de C₃₋₆), o C(O)(heterociclilo de 3-8 miembros que presenta 1-2 heteroátomos seleccionados de entre O, NH, N(alquilo de C₁₋₄), o S); en el que hasta tres unidades de metileno del grupo alifático de C₁₋₁₀ se reemplazan opcionalmente con O, NH, N(alquilo de C₁₋₄), S, C(O), S(O), o S(O)₂; cada J^A y J^B es independientemente y se sustituyen opcionalmente con halo de 1-3 casos.

20 En algunas formas de realización, J^A es cloro, flúor, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, u OCF₃. En otras formas de realización, J^B es halo, CN, OCH₃, C(O)NH(CH₃), C(O)N(CH₃)₂, NO₂, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NH(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH₂, C(O)NH(CH₂)₂OCH₃, C(O)NH(ciclopropilo), C(O)NH(CH₂)₂(4-metilopiperacínilo), C(O)NHCH(CH₂OH)CH(OH)CH₃, C(O)NHC(CH₂OH)₃, C(O)NHC(CH₂OH)₂CH₃, C(O)NHCH(CH₂OH)₂, C(O)NH(CH₂)₂(morfolínilo), C(O)NHCH₂(tetrahidropiranilo), C(O)NH(tetrahidropiranilo), C(O)NHCH₂(4-BOCpiperidínilo), C(O)NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, C(O)(4-metilopiperacínilo), C(O)NHCH(CH₂OH)COOH, C(O)pirrolidínilo, N(CH₂CH₂OH)C(CH₂OH)₃, C(O)NHCH(CH₂OH)CH(OH)CH₃, S(O)₂NH₂, S(O)₂NC(CH₃)₃, O(tetrahidropiranilo), en el que el tetrahidropiranilo se sustituye opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, flúor, OH, o CH₂OH. En algunas formas de realización, el tetrahidropiranilo es una molécula de azúcar, tal como un grupo glucosil o manosil.

30 Otra forma de realización proporciona un compuesto de la fórmula B:



Fórmula B

35 en el que

Y² es -O(alquilo de C₁-C₄)-, -S(alquilo de C₁-C₄)-, -S(O)-, -SO₂(alquilo de C₁-C₄)-, o -alquilo de (C₁-C₆);

40 X¹ es -U¹-V¹; X¹ se sustituye opcionalmente con halo de 1-4 casos;

U¹ es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

45 V¹ es un alifático de C₁-C₁₀ en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

el Anillo A es cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆-₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o el heteroarilo independientemente presentan 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; el anillo A está unido opcionalmente al Anillo B;

50 el Anillo B está ausente, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆-₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

5 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C₃₋₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C_{1-C6})-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_{1-C6})-, o un alifático de C_{1-C12} en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_{1-C12} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y se sustituye opcionalmente con halo de 1-5 casos, CN, o NO₂;

R es H, alifático de C_{1-C6}, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)OH, C(O)O(alquilo de C₁₋₄), o C(O)(alquilo de C₁₋₄);

10 cada m y n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

cada q es independientemente 1 o 2.

En algunas formas de realización,

15 Y^2 es -O(alquilo de C_{1-C4})-, -S(alquilo de C_{1-C4})-, -S(O)-, -SO₂(alquilo de C_{1-C4})-, o -alquilo de (C_{1-C6});

X^1 es -U¹-V¹; X^1 se sustituye opcionalmente con halo de 1-4 casos;

20 U^1 es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

V^1 es un alifático de C_{1-C10} en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

25 el Anillo A es cicloalquilo de C_{3-C8}, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-10 miembros; el anillo A está unido opcionalmente al Anillo B;

el Anillo B es cicloalquilo de C_{3-C8}, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C_{1-C6})-, o heteroarilo de 5-10 miembros;

30 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C₃₋₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C_{1-C6})-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_{1-C6})-, o un alifático de C_{1-C12} en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_{1-C10} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y se sustituye opcionalmente con halo de 1-5 casos, CN, o NO₂;

35 R es H, alifático de C_{1-C6}, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)OH, C(O)O(alquilo de C₁₋₄), o C(O)(alquilo de C₁₋₄); cada m y n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En algunas formas de realización, X^1 es alquilo de C₁₋₆; o -U¹-V¹; en el que

40 U^2 es -(CH₂)_q- y V^2 es -OR³-; -OC(O)N(R²)₂-, -N(R²)₂-, -N(R²)C(O)R³-, -NHC(O)OR⁵-, -NHC(O)NHR²-, -NHSO₂R³-, -NHSO₂NHR²-, -C(O)OR³-, C(O)N(R²)₂-, -SO₂R³-, -S(O)R³-, -SO₂NHR³-, -SR³-, -P(O)(OR³)₂-, -OP(O)(OR³)₂;

45 U^2 es C(O) y V^2 es -OR³ o N(R²)₂;

R es H, alifático de C_{1-C6}, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)OH, C(O)O(alquilo de C₁₋₄), o C(O)(alquilo de C₁₋₄);

R² es H, alifático de C_{1-C6}, o cicloalquilo de C₃₋₆; y

50 R³ es H, alquilo de C₁₋₃, o -(alquilo de C₁₋₃)-(fenilo).

En otras formas de realización, X^1 es alquilo de C₁₋₆; o -U¹-V¹; en el que

55 U^2 es -(CH₂)_q- y V^2 es -OR³-; -OC(O)N(R²)₂-, -N(R²)₂-, -N(R²)C(O)R³-, -NHC(O)OR⁵-, -NHC(O)NHR²-, -NHSO₂R³-, -NHSO₂NHR²-, -C(O)OR³-, C(O)N(R²)₂-, -SO₂R³-, -S(O)R³-, -SO₂NHR³-, -SR³-, -P(O)(OR³)₂-, -OP(O)(OR³)₂;

U^2 es C(O) y V^2 es -OR³ o N(R²)₂;

60 R es H, alifático de C_{1-C6}, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)OH, C(O)O(alquilo de C₁₋₄), o C(O)(alquilo de C₁₋₄);

R² es H, alifático de C_{1-C6}, o cicloalquilo de C₃₋₆; y

R³ es H, alquilo de C₁₋₃, o -(alquilo de C₁₋₃)-(fenilo).

65 En algunas formas de realización, X^1 es alquilo de C₁₋₆. En algunas formas de realización, X^1 es metilo. Y aún en otras formas de realización, Y^2 es -O(alquilo de C_{1-C4})-. En otras formas de realización, Y^2 es -O(halo alquilo de C₁₋

ES 2 677 115 T3

C₄)-. En algunas formas de realización, Y² es -O(alquilo de C₁-C₄)-, el anillo A es fenilo, el anillo B está ausente, y J^A es C(O)NH(alquilo de C₁₋₄).

5 De acuerdo con otra forma de realización, el anillo A es fenilo. En algunas formas de realización, J^A es halo, alifático de C₁₋₄, o -O(alifático de C₁₋₄); en el que el alifático de C₁₋₄, o -O(alifático de C₁₋₄) se sustituye opcionalmente con halo de 1-4.

De acuerdo con otra forma de realización, el anillo B es un heteroarilo de 5-10 miembros.

10 De acuerdo con otra forma de realización,

el Anillo B es cicloalquilo de C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C₁-C₆)-, o heteroarilo de 5-10 miembros;

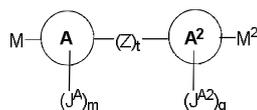
15 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C₃₋₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C₁-C₆)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C₁-C₆)-, o un alifático de C₁-C₁₂ en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y se sustituye opcionalmente con halo de 1-5 casos, CN, o NO₂;

20 R es H, alifático de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)OH, C(O)O(alquilo de C₁₋₄), o C(O)(alquilo de C₁₋₄);

cada m y n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

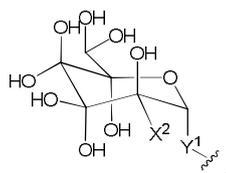
25 En algunas formas de realización, el anillo B es fenilo y J^B es C(O)NHCH₃, OCH₃, o NO₂.

Otra forma de realización proporciona un compuesto como se representa por la fórmula III:

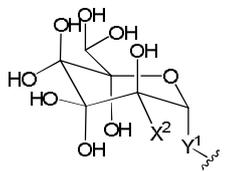


30 En algunas formas de realización, M y M² son lo mismo. En otras formas de realización, M y M² son diferentes.

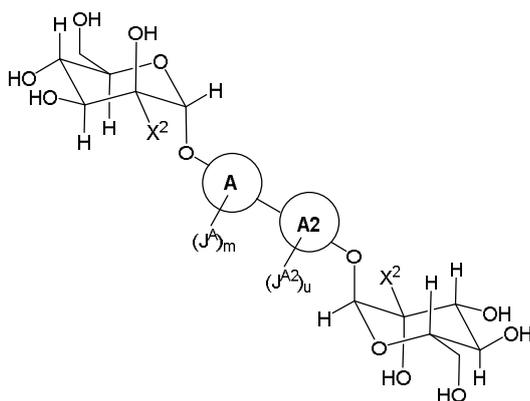
En algunas formas de realización, M es



35 En otras formas de realización, M² es



40 Otra forma de realización proporciona un compuesto como se representa por la fórmula E:

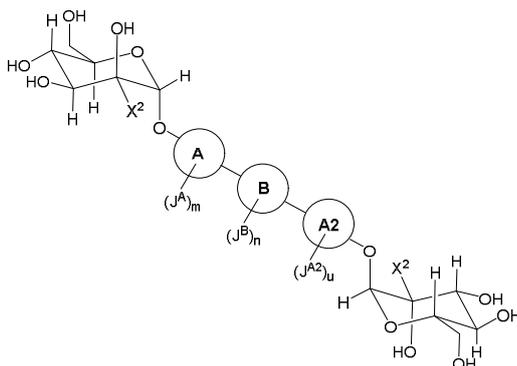


Fórmula E.

- 5 En algunas formas de realización, el anillo A y el anillo A² son fenilo. En otras formas de realización, X² es alquilo de C₁₋₄. En algunas formas de realización, X² es metilo.

- 10 En algunas formas de realización, J^A y J^{A2} cada uno es independientemente CN, halo, alquilo de C₁₋₆, en el que hasta una unidad de metileno del alquilo de C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente con O, S, NH, N(alquilo de C₁₋₆), C(O), S(O), o S(O)₂ sustituido con halo de 1-3 casos. En otras formas de realización, J^A y J^{A2} cada uno es independientemente CN, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, OCH₃, u OCF₃.

Otra forma de realización proporciona un compuesto como se representa por la fórmula F:

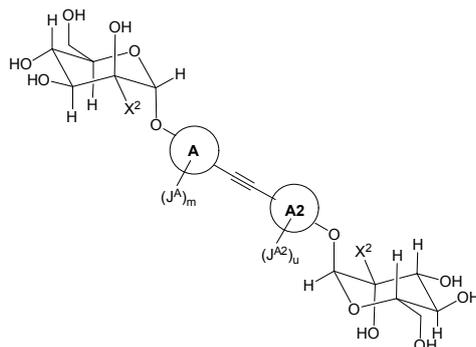


15

Fórmula F.

- 20 En algunas formas de realización, el anillo A y el anillo A² son fenilo. En algunas formas de realización, el anillo B es cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o piridilo. En algunas formas de realización, J^A y J^{A2} cada uno es independientemente CN, halo, alquilo de C₁₋₆, en el que hasta una unidad de metileno del alquilo de C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente con O, S, NH, N(alquilo de C₁₋₆), C(O), S(O), o S(O)₂ sustituido con halo de 1-3 casos. En otras formas de realización, J^A y J^{A2} cada uno es independientemente metilo; m es 1; y u es 1.

- 25 Otra forma de realización proporciona un compuesto como se representa por la fórmula G:



Fórmula G.

En algunas formas de realización, X^2 es metilo, el anillo A y el anillo A^2 son fenilo; J^A y J^B cada uno es independientemente metilo; m es 1; y n es 1.

5 En algunas formas de realización, t es 1 y Z es fenilo o piridilo. En otras formas de realización, t es 0. Y todavía en otra forma de realización, el anillo A y el anillo A^2 son fenilo.

10 Otra forma de realización proporciona un compuesto que se selecciona de entre uno o más de las siguientes tablas:

Tabla 2

13	14	15
16	17	18
19	20	21
22	23	24
25	26	27
28	29	30
31		

Tabla 4

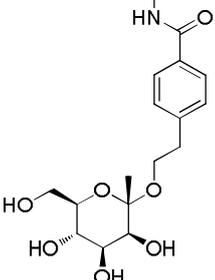
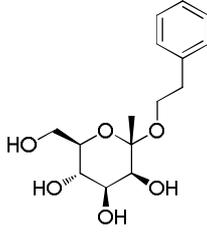
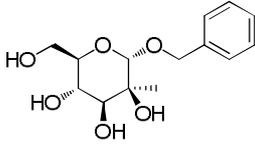
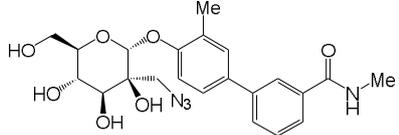
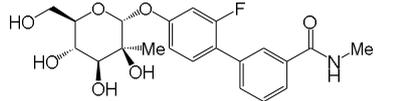
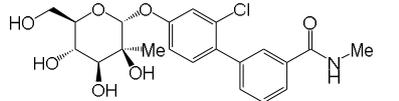
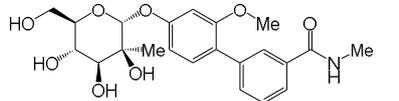
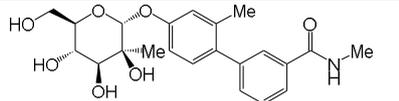
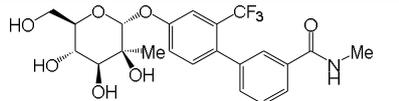
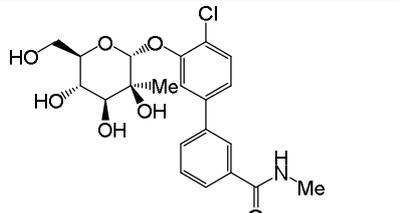
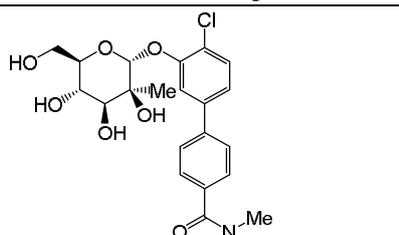
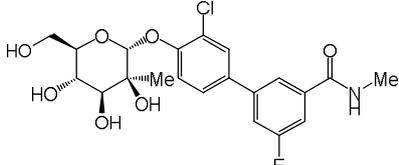
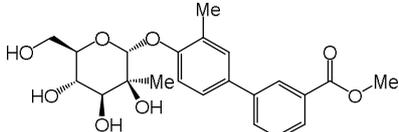
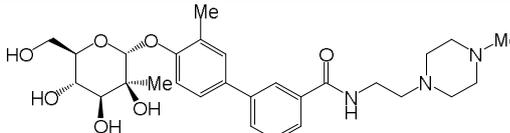
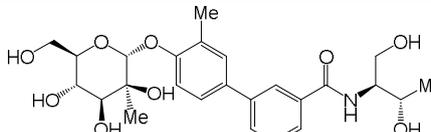
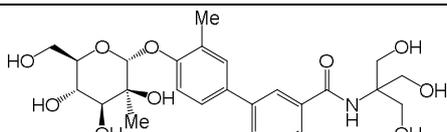
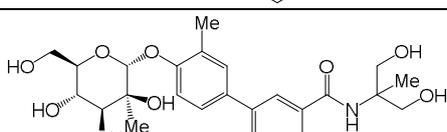
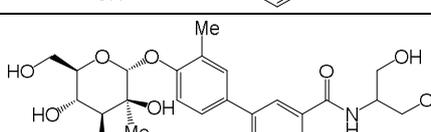
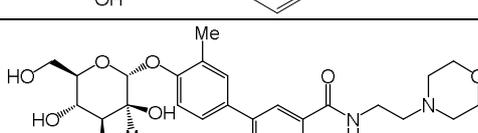
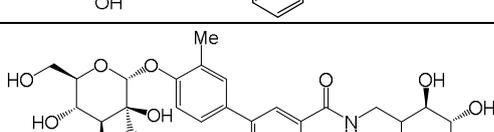
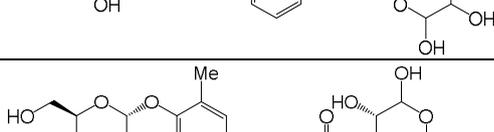
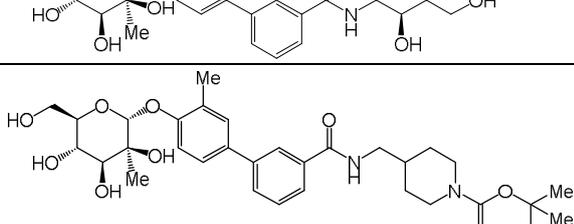
 <p>35</p>	 <p>36</p>	 <p>37</p>
---	---	---

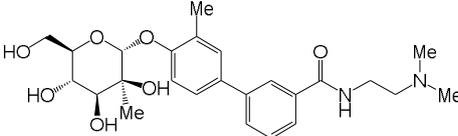
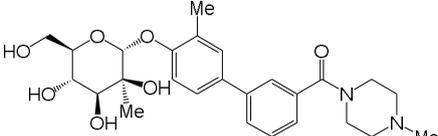
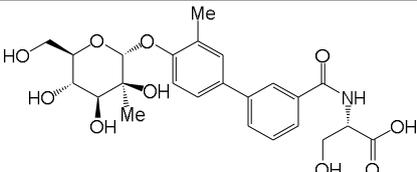
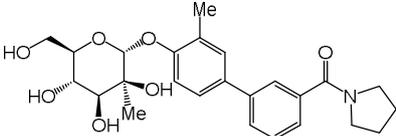
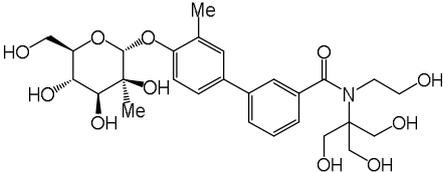
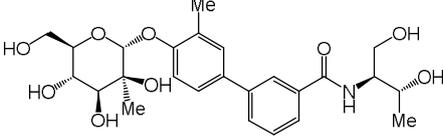
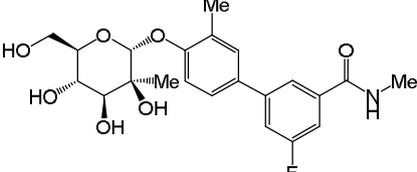
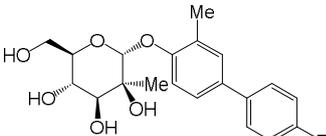
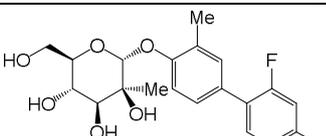
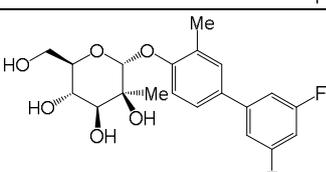
Tabla 5

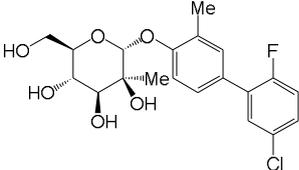
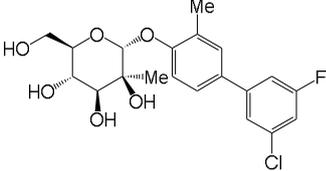
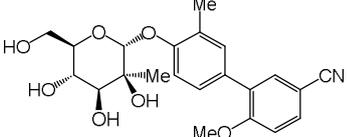
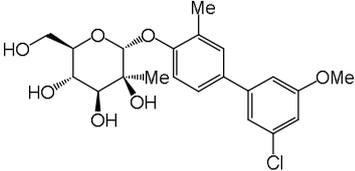
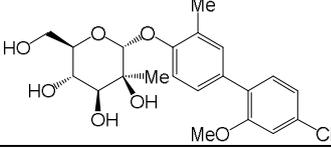
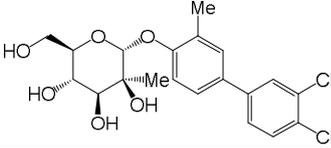
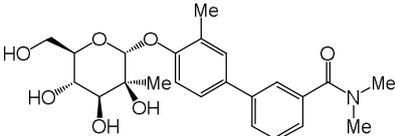
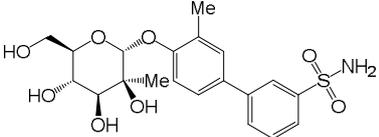
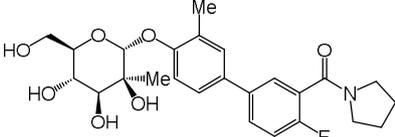
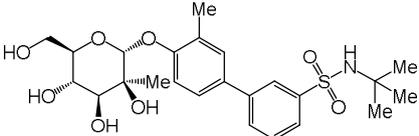
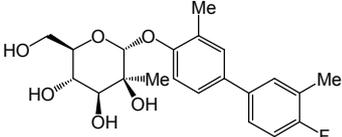
5

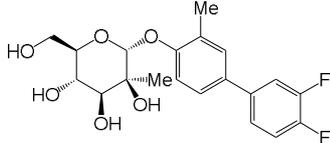
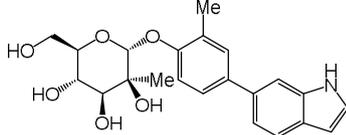
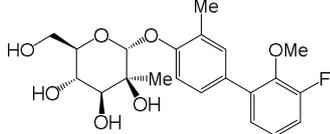
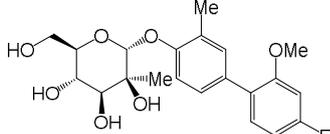
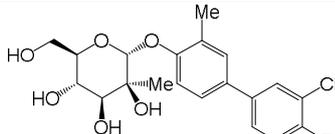
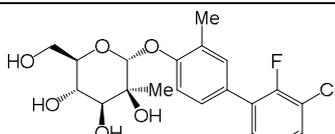
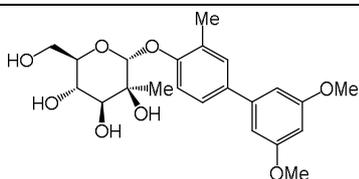
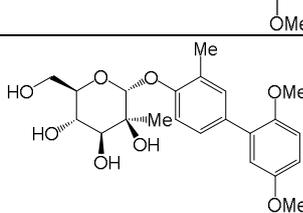
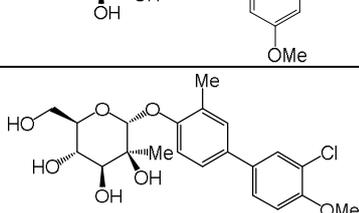
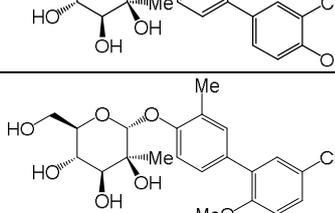
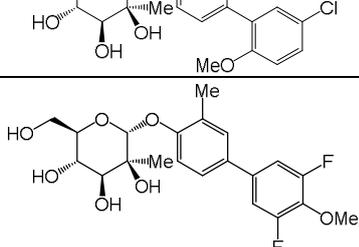
Comp.	Estructura
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Comp.	Estructura
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

Comp.	Estructura
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

Comp.	Estructura
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

Comp.	Estructura
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

Comp.	Estructura
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

Comp.	Estructura
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

Comp.	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

Comp.	Estructura
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

La presente invención proporciona asimismo unos procesos para elaborar los compuestos descritos en la presente memoria. Estos procesos se describen generalmente en los esquemas de reacción a continuación.

- 5 La presente invención proporciona asimismo una composición que comprende el compuesto descrito en la presente memoria, y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos, así como las composiciones de la invención resultan útiles para tratar o prevenir una infección por bacterias en un sujeto.

En una forma de realización del método, una infección bacteriana es una infección de las vías urinarias o una enfermedad inflamatoria intestinal.

5 En algunas formas de realización, una infección bacteriana es una infección de las vías urinarias o una enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas formas de realización, una infección bacteriana es una colitis ulcerosa. En otras formas de realización, una infección bacteriana es una enfermedad de Crohn. En algunas formas de realización, una infección bacteriana es la causa de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. En algunas formas de realización, las infecciones bacterianas son causadas por cepas AIEC (*e. coli* invasiva adherente).

10 Los compuestos de la invención y las sales de los mismos, así como las composiciones de la invención resultan en particular útiles para tratar o prevenir la enfermedad intestinal inflamatoria en un sujeto. En algunas formas de realización, el sujeto es un paciente. En otras formas de realización, el sujeto es un humano. En algunas formas de realización, la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn. En otras formas de realización, la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa.

15 Los compuestos de la invención y las sales de los mismos, así como las composiciones de la invención resultan asimismo útiles para inhibir FimH en la bacteria de una cepa bacteriana de *e. coli* aislada de pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, que comprende poner en contacto la bacteria con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto. En algunas formas de realización, la cepa bacteriana es LF-82.

20 Los compuestos de la invención y las sales de los mismos, así como las composiciones de la invención resultan asimismo útiles para inhibir FimH en un sujeto.

25 Los compuestos de la invención y las sales de los mismos, así como las composiciones de la invención resultan asimismo útiles para inhibir la adhesión de *E. coli* en un sujeto. En algunas formas de realización, la inhibición de la adhesión da como resultado la prevención del establecimiento de una infección submucosal.

30 Los compuestos de la invención y las sales de los mismos, así como las composiciones de la invención resultan asimismo útiles para bloquear la interacción entre los pili de tipo 1 y la CEACAM6 en un sujeto.

35 Como se describe en la presente memoria, un número de intervalos específicos de átomos incluyen cualquier entero en la presente memoria. Por ejemplo, un grupo que presenta 1-4 átomos puede tener 1, 2, 3, o 4 átomos.

40 El término “estable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no están sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, recuperación, almacenamiento, purificación, y se usan para uno o más de los objetivos descritos en la presente memoria. En algunas formas de realización, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no está sustancialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o inferior, en la ausencia de porciones u condiciones químicamente reactivas, durante por lo menos una semana.

45 El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en la presente memoria, significa una cadena recta (es decir, no ramificada), o ramificada, cadena de hidrocarburo que está completamente saturada que contiene una o más unidades de insaturación pero no es aromático.

50 A menos que se especifique de otra manera, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifático. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifático. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifático. En todavía otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifático, y todavía en otras formas de realización los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifático. Los grupos alifáticos se puede lineal o ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno, o grupos alqueno. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etenilo, y terc-butilo.

55 El término “alquilo” como se usa en la presente memoria significa una cadena recta hidrocarburo saturada o ramificada. El término “alqueno” como se usa en la presente memoria significa una cadena recta hidrocarburo saturada o ramificada que comprende una o más uniones dobles. El término “alqueno” como se usa en la presente memoria significa una cadena recta de hidrocarburo saturada o ramificada que comprende una o más uniones triples.

60 El término “cicloalifático” (o “carbociclo” o “carbociclilo” o “carbocíclico”) se refiere a carbono monocíclico no aromático que contiene anillo que puede estar saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, que presenta tres a catorce anillos de átomo de carbono. En algunas formas de realización, el anillo presenta tres a diez anillos de átomo de carbono; en otras formas de realización, el anillo presenta tres a seis átomos de carbono. El término incluye policíclico condensado, espiro o sistemas de anillo carbocíclico con puente. El término también incluye sistemas de anillo policíclico en el que el anillo carbocíclico se puede fusionar a uno o más carbocíclicos no

65

aromáticos o anillos heterocíclicos o uno o más anillos aromáticos o combinación de los mismos, en el que el radical o punto de unión es en el anillo carbocíclico. Los sistemas de anillo bicíclico fusionados comprenden dos anillos que comparten dos anillos de átomo adjuntos, el grupo bicíclico con puente comprende dos anillos que comparten tres o cuatro anillos de átomo adyacentes, los sistemas de anillo bicíclico espiro comparten un anillo de átomo. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropenilo, y ciclobutilo.

El término “heterociclo” (o “heterociclilo”, o “heterocíclico”) como se usa en la presente memoria significa que se refiere a un anillo monocíclico no aromático que puede estar saturado o contiene uno o más unidades de insaturación, que presenta tres a catorce anillos de átomo en el que uno o más anillos de carbono se reemplazan por un heteroátomo tal como, N, S, u O. En algunas formas de realización, el anillo tiene tres a diez anillos de átomo; en otras formas de realización, el anillo tiene tres a seis anillos de átomo. Y aún en otras formas de realización, el anillo tiene cinco a seis anillos de átomo. El término incluye policíclico condensado, sistemas de anillo heterocíclico con puente o espiro. El término también incluye sistemas de anillo policíclico en el que el anillo heterocíclico se puede fusionar a uno o más carbocíclicos no aromáticos o anillos heterocíclicos o uno o más anillos aromáticos o su combinación, en el que el radical o punto de unión es en el anillo heterocíclico.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, benzimidazolono, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, que incluyen, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienotienilo, tienotiazolilo, benzotiolanilo, benzoditiano, 3-(1-alquilo)-benzimidazol-2-onilo, y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.

Los grupos cíclicos, (por ejemplo cicloalifático y heterociclos), pueden estar fusionados linealmente, con puente, o espirocíclicos.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fosforo, o silicio (que incluyen, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fosforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en N- pirrolidinilo sustituido)).

El término “insaturado”, como se usa en la presente memoria, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación. Como es conocido por un experto en la materia, los grupos insaturados pueden estar parcialmente insaturados o completamente insaturados. Los ejemplos de grupos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, buteno, ciclohexeno, y tetrahidropiridina. Los grupos completamente insaturados puede ser aromáticos, antiaromáticos, o no aromáticos. Los ejemplos de grupos completamente insaturados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, ciclooctatetraeno, piridilo, tienilo, y 1-metilopiridino-2(1H)-ona.

El término “alcoxi”, o “tioalquilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, unido a la molécula a través de un oxígeno (“alcoxi” por ejemplo, -O-alquilo) o átomo de azufre (“tioalquilo” por ejemplo, -S-alquilo).

Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo”, “haloalifático”, y “haloalcoxi” significa alquilo, alquenilo o alcoxi, como se puede el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos de alquilo perfluorados, tal como -CF₃ y -CF₂CF₃.

Los términos “halógeno”, “halo”, y “hal” significan F, Cl, Br, o I.

El término “arilo” usado solo o como una parte de una porción más grande como un “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillo aromático carbocíclico. El término “arilo” se puede utilizar de manera intercambiable con el término “anillo de arilo”.

Los grupos de anillo aromático carbocíclico únicamente tienen un anillo de átomo de carbono (típicamente de seis a catorce) e incluyen un anillo aromáticos monocíclicos tal como fenilo y sistemas de anillo aromáticos policíclicos en el que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos están fusionados entre sí. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También incluido dentro del alcance del término “anillo aromático carbocíclico”, como se usa en la presente memoria, está un grupo en el que un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), tal como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de unión es en el anillo aromático.

El término “heteroarilo”, “heteroaromático”, “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo” y “grupo heteroaromático”, usado

solo o como parte de porción más grande como en “heteroaralquilo” o “heteroariloalcoxi”, se refiere a grupos de anillos heteroaromáticos que presentan cinco a catorce miembros, que incluyen un anillo heteroaromático monocíclico y un anillo aromático policíclico en el que un anillo aromático monocíclico se fusiona a uno o más anillos aromáticos. Los grupos heteroarilo tienen uno o más anillos heteroátomos. También se incluye dentro del alcance del término “heteroarilo”, como se usa en la presente memoria, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), en el que el radical o punto de unión es en el anillo aromático. Bicíclico 6,5 heteroaromático, como se usa en la presente memoria, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros fusionado a un segundo anillo de cinco miembros, en el que el radical o punto de unión es en el anillo de seis miembros.

Debe apreciarse que un heteroarilo de 5-10 miembros incluye ambos anillos monocíclico y bicíclico. Por ejemplo, pueden incluir anillos monocíclicos de 5-6 miembros que presentan de 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre y anillos bicíclicos de 8-10 miembros que presentan de 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo que incluyen, por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, benzisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), y isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

El término “grupo protector” y “grupo de protección” como se usan en la presente memoria, son intercambiables y se refiere a un agente usado para que temporalmente bloquee uno o más grupos funcionales deseables en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas formas de realización, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, de las características siguientes: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con un buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que es b) estable a reacciones que ocurren en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) se retira selectivamente con buen rendimiento por reactivos que no atacan al grupo regenerado, desprotegido funcional. Como apreciará un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En algunos casos, los reactivos pueden también reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, T.W., Wuts, P. G en “Protective Groups in Organic Síntesis”, Tercera edición, John Wiley & Sons, New York: 1999 (y otras ediciones del libro). El término “grupo protector de nitrógeno”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas para un grupo protector anterior, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplificativos son también detallados en el capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en “Protective Groups in Organic Síntesis”, Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999.

En algunas formas de realización, cuando se indica, una unidad de metileno de una cadena alifática se reemplaza opcionalmente con otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S-, -S(O)-, y -S(O)₂-. Estos átomos o grupos se pueden combinar para formar grupos más grandes. Los ejemplos de tales grupos más grandes incluyen, pero no se limitan a, -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂-, -C(O)NR-, -C(=N-CN)-, -NRC(O)-, -NRC(O)O-, -S(O)₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, y -NRSO₂NR-, en los que R es por ejemplo, H o alifático de C₁₋₆, o es definido de otra manera en la presente memoria.

Debe apreciarse que estos grupos se pueden unir a la unidad de metilenos de la cadena alifática mediante enlaces sencillos, dobles, o triples. Un ejemplo de un reemplazo opcional (átomo de nitrógeno en este caso) que está unido a la cadena alifática mediante una unión doble sería -CH₂CH=N-CH₃. En algunos casos, especialmente en el extremo terminal, un reemplazo opcional se puede unir al grupo alifático mediante una unión triple. Un ejemplo de esto sería CH₂CH₂CH₂C≡N. Debe apreciarse que en esta situación, el nitrógeno terminal no está ligado a otro átomo.

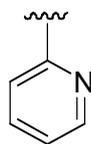
También debe apreciarse que, el término “unidad de metileno” también se puede referir a una unidad ramificada o sustituida de metilenos. Por ejemplo, en una porción de isopropilo [-CH(CH₃)₂], un átomo de nitrógeno (por ejemplo NR) que reemplaza la primera mencionada “unidad de metileno” podría dar como resultado un dimetilamino [-N(CH₃)₂]. En instancias tales como éstas, un experto en la materia podría entender que el átomo de nitrógeno no tendrá ningún átomo adicional unido a él, y el “R” de “NR” estaría ausente en este caso.

Los términos “unidades de carbono” y “unidades de metileno” son intercambiables. Deber apreciarse que estos términos se refieren a unidades de carbono de un grupo alifático de órdenes variadas de unión, tales como las cuatro “unidades de metileno” individuales mostradas en el hidrocarburo a continuación: HC=CH-CH₂C≡CH.

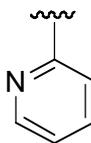
Se contemplan solamente los reemplazos y las combinaciones de grupos que dan como resultado una estructura estable. Pueden ocurrir reemplazos opcionales tanto dentro de la cadena como al final de la cadena; es decir tanto como en el punto de unión como en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden estar adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático de C₃ se puede reemplazar opcionalmente por -NR-, -C(O)-, y -NR- para formar -NRC(O)NR- (una urea).

A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo ocurre en el extremo terminal, el átomo reemplazado se une a H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH₂CH₂CH₃ se reemplazan opcionalmente con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OH. Debe apreciarse que si el átomo terminal no contiene electrones de valencia libres, entonces el átomo de hidrógeno no se requiere en el extremo terminal (por ejemplo, -CH₂CH₂CH=O, o -CH₂CH₂C≡N).

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria también se entiende que incluyen todas las formas isoméricas de la estructura (por ejemplo, enantiomérica, diastereomérica, geométricas, conformacionales, y rotacionales). Por ejemplo, se incluyen en esta invención la configuración R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble unión (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Como puede apreciar experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier unión que puede rotar. Por ejemplo, un sustituyente ilustrado como



también se representa



Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos también como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales, y rotacionales de los compuestos presentes están comprendidos dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están comprendidas dentro del alcance de la invención.

En los compuestos de la presente invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable de aquel átomo. A menos que se especifique lo contrario, cuando específicamente se designa una posición como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno de su composición isotópica de abundancia natural. Al menos que también se especifique lo contrario, cuando específicamente se designa una posición como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0,015% (es decir, al menos 50,1% de incorporación del deuterio).

"D" y "d" ambos se refieren al deuterio.

Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria también se entienden que incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que presentan las estructuras presentes excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido de ¹³C- o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Como se describe en la presente memoria, cuando los compuestos indicados en la invención se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se ilustran generalmente en la presente memoria, o como se ejemplifica por clases particulares, subclases y especies de la invención. Se apreciará que la frase "se sustituye opcionalmente" se usa intercambiamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno

en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. A menos que se indique lo contrario, un grupo que se sustituye opcionalmente puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

5 Se contemplan solamente aquellas opciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Resultarán evidentes tales opciones y combinaciones para el experto ordinario en la materia y se puede determinar sin experimentación indebida.

10 El término "átomo de anillo" es un átomo tal como C, N, O, o S que está en el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o heterocíclico de anillo no aromático.

15 Un "átomo de anillo sustituible" en un grupo aromático es un anillo de carbono o un átomo de nitrógeno ligado a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno se puede reemplazar opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. De esta manera, el término "átomo de anillo sustituible" no incluye anillo de nitrógeno o átomos de carbono que comparten cuando se fusionan dos anillos. Además, "átomo de anillo sustituible" no incluye anillos de carbono o átomos de nitrógeno cuando la estructura representa que ya están adjuntos a una porción diferente al hidrógeno.

20 Un grupo arilo como se define en la presente memoria pueden contener uno o más átomos de anillo sustituibles, que se pueden ligar a un sustituyente adecuado. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en un átomo de anillo de carbono sustituibles de un grupo arilo incluyen R'. R' es -Ra, -Br, -Cl, -I, -F, -ORa, -SRa, -O-CORa, -CORa, -CSRa, -CN, -NO₂, -NCS, -SO₃H, -N(RaRb), -COORa, -NRcNRcCORa, -NRcNRcCO₂Ra, -CHO, -CON(RaRb), -OC(O)N(RaRb), -CSN(RaRb), -NRcCORa, -NRcCOORa, -NRcCSRa, -NRcCON(RaRb), -NRcNRcC(O)N(RaRb), -NRcCSN(RaRb), -C(=NRc)-N(RaRb), -C(=S)N(RaRb), -NRd-C(=NRc)-N(RaRb), -NRcNRaRb, -S(O)_pNRaRb, -NRcSO₂N(RaRb), -NRcS(O)_pRa, -S(O)_pRa, -OS(O)_pNRaRb o -OS(O)_pRa; en el que p es 1 o 2.

30 Ra-Rd cada uno es independientemente -H, un grupo alifático, grupo aromático, grupo carbocíclico no aromático o heterocíclico o -N(RaRb), tomados en conjunto, forman un grupo heterocíclico no aromático. El grupo alifático, heterocíclico aromático y no aromático se representa por Ra-Rd y el grupo heterocíclico no aromático se representa por -N(RaRb) cada uno se sustituye opcionalmente e independientemente con uno o más grupos representados por R[#]. Preferentemente Ra-Rd están no sustituidos.

35 R[#] es halógeno, R⁺, -OR⁺, -SR⁺, -NO₂, -CN, -N(R⁺)₂, -COR⁺, -COOR⁺, -NHCO₂R⁺, -NHC(O)R⁺, -NHNHC(O)R⁺, -NHC(O)N(R⁺)₂, -NHNHC(O)N(R⁺)₂, -NHNHCO₂R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -OC(O)R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -S(O)₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -S(O)R⁺, -NHSO₂N(R⁺)₂, -NHSO₂R⁺, -C(=S)N(R⁺)₂, o -C(=NH)-N(R⁺)₂.

40 R⁺ es -H, un grupo alquilo de C₁.C₄, un grupo arilo monocíclico, un grupo carbocíclico no aromático o heterocíclico cada uno se sustituye opcionalmente con alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo, -CN, -NO₂, amino, alquilamino o dialquilamino. Preferentemente R⁺ no se sustituye.

45 Un alifático o un grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático como se usa en la presente memoria puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para un grupo alifático o un anillo de carbono de un grupo heterocíclico no aromático es R^{''}. R^{''} incluye aquellos sustituyentes mencionados anteriormente por R' y =O, =S, =NNHR^{**}, =NN(R^{**})₂, =NNHC(O)R^{**}, =NNHCO₂ (alquilo), =NNHSO₂ (alquilo), =NR^{**}, grupo cicloalquilo espiro o grupo cicloalquilo fusionado. Cada R^{**} se selecciona independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo alquilo representados por R^{**} incluyen un amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilocarbonilo, hidroxilo, haloalcoxi, o haloalquilo.

50 Cuando un grupo heterocíclico, heteroarilo, o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, se puede sustituir o no sustituir. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

55 Una posición preferida para la sustitución de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático es el átomo de anillo de nitrógeno. Los sustituyentes adecuados en el nitrógeno de un grupo heterocíclico no aromático o grupo heteroarilo incluyen -R[^], -N(R[^])₂, C(O)R[^], CO₂R[^], -C(O)C(O)R[^], -SO₂R[^], SO₂ N(R[^])₂, C(=S)N(R[^])₂, C(=NH)-N(R[^])₂, y -NR[^]SO₂R[^]; en donde R[^] es hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, anillo heterocíclico o carbocíclico o un anillo de heterocíclico o carbocíclico sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo representado por R[^] incluyen un alquilo, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxialquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, arilo, carbocíclico o anillo heterocíclico, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo. Preferentemente R[^] no es sustituido.

65 Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que son sustituidos en un anillo de nitrógeno y unidos en el resto de la molécula en un átomo de anillo de carbono se dice que son N sustituidos. Por ejemplo, un

grupo piperidinilo alquilo N está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo de piperidinilo y sustituido en el anillo de nitrógeno con un grupo alquilo. Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático tal como pirazinilo que están sustituidos en un anillo de nitrógeno y unidos con el resto de la molécula en un segundo átomo de anillo de nitrógeno se dice que son N' sustituido-N-heterociclos. Por ejemplo, un grupo N' acilo N-pirazinilo está unido con el resto de la molécula en un átomo de anillo de nitrógeno y sustituido en un segundo átomo de anillo de nitrógeno con un grupo acilo.

Como se usa en la presente memoria un aralquilo sustituido se puede sustituir opcionalmente tanto en la porción de alquilo como en la de arilo. A menos que se indique lo contrario como se usa en la presente memoria un aralquilo sustituido opcionalmente se sustituye opcionalmente en la porción de arilo.

Los términos “una unión” y “ausente” se usan intercambiamente para indicar que un grupo está ausente.

Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto ya sea mediante una estructura química o un nombre químico, y el conflicto de la estructura química y nombre químico, la estructura química es determinante en la identidad del compuesto.

Los compuestos de la presente invención puede existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como una sal farmacéuticamente aceptable.

Sales farmacéuticamente aceptables

Como se usa en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para usarse en contacto con tejidos humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tal como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están proporcionados con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

La sal farmacéuticamente aceptable es muy bien conocida en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al*, describe la sal farmacéuticamente aceptable en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, **66**, 1-19. La sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos derivados de ácidos orgánicos e inorgánicos y bases. Esta sal se puede preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos. Sales de agregación de ácido se pueden preparar mediante 1) reacción del compuesto purificado en su base forma libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal así formada.

Los ejemplos de sales de agregación de ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o al usar otros métodos usados en la técnica tal como intercambio iónico. Otra sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, asparatato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanato, hexanato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanesulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanesulfonato, 2- naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionate, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales de agregación de base se pueden preparar 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alquilo (por ejemplo, sodio, litio, y potasio), metales de tierra alquenos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y sales N+(alquilo de C₁₋₄)₄. Esta invención también visualiza la cauterización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos descritos en la presente memoria. Productos de agua o solubles en un aceite o dispersables se pueden obtener de tal cauterización.

Además las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato. Otros ácidos y bases, aunque no farmacéuticamente aceptables por sí mismos, se pueden utilizar en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos de la invención y su ácido farmacéuticamente aceptable o sales de agregación de base.

Debe apreciarse que esta invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones de compuestos en formas libres y sales farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos de la presente invención, derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en composiciones para tratar o prevenir los

trastornos identificados en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o de otra manera reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de la presente invención. Los profármacos pueden resultar activos a partir de tal reacción bajo condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas no reactivas. Los ejemplos de profármacos contemplados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden porciones biohidrolizables tal como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de la invención que comprenden porciones -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos muy bien conocidos, tal como aquellos descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY y DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, puede proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto que se describe de otra manera en la presente memoria, o un metabolito o resto de la misma. Los ejemplos derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres y sales de tales ésteres.

Un “derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier éster farmacéuticamente aceptable, sal de un éster u otro derivado o una sal del mismo de un compuesto, de la presente invención que, tras la administración a un recipiente, puede proporcionar, tanto directamente como indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibidoramente activo o un resto de la misma. Particularmente derivados o profármacos favorecidos son los que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir que un compuesto se administre oralmente para que sea absorbido fácilmente en la sangre) o que potencie el suministro del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) relativo a la especie original.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metal y ésteres de sulfonato.

Como se usa en la presente memoria, la frase “efectos secundarios” comprende efectos no deseados y adversos de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) puede ser dañino o incómodo o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a fiebre, escalofríos, letargo, toxicidades gastrointestinales (que incluyen ulceraciones gástricas e intestinales y erosiones), náusea, vómito, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (que incluyen afecciones como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (que incluyen niveles de enzimas hepáticas en suero elevado), mielotoxicidades (que incluyen leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (que incluye dolores musculares, dolores óseos y dolor de cabeza), pérdida de cabello, astenia, mareo, síntomas extrapiramidales, acatisia, trastornos cardiovasculares y disfunción sexual.

En una forma de realización la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, adyuvante o vehículo. En una forma de realización la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente, adyuvante o vehículo. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o portadores seleccionados adecuadamente con respecto a la forma prevista de administración, y de acuerdo con las prácticas convencionales farmacéuticas.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiben excesivamente la actividad biológica de los compuestos. El portador farmacéuticamente aceptable debe ser biocompatible, por ejemplo, no tóxico, no inflamatorio, no inmunógeno o carente de otras reacciones indeseadas o efectos secundarios tras la administración a un sujeto. Se pueden utilizar técnicas de formulación farmacéuticas estándares.

El portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente memoria, incluye cualquiera de y todos los solventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes emulsionantes o espesantes, conservantes, ligantes sólidos, lubricantes y similares, como se adecúa a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida convencional como cualquier medio portador que es incompatible con los compuestos de la invención, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera interactuar de una manera perjudicial con cualquier otro compuesto de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla que esté comprendido dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambio de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disodio, fosfato de hidrógeno potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, magnesio trisilicato, polivinilo pirrolidona, poliacrilatos, ceras, bloques de polímeros polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tal como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tal como celulosa carboximetilo de sodio, celulosa etilo y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tal como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tal como aceite de cacahuate, aceite de algodón; aceite de cártamo; aceite de ajonjolí; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como un propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tal como etilo oleato y etilo laurato; agar; agentes de soluciones amortiguadoras tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol de etilo, y soluciones amortiguadoras de fosfato, también como otros lubricantes compatibles no tóxicos tal como lauril de sulfato, lauril de sodio y magnesio estearato, también como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también se puede presentar en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticas de la misma se pueden formular en composiciones farmacéuticas para la administración a un sujeto como se define en la presente memoria. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad de los compuestos eficaz para tratar o prevenir una infección bacteriana, tal como IBD, y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra forma de realización de la presente invención.

Los compuestos así como las composiciones de la invención resultan asimismo útiles para tratar o prevenir una infección por bacterias, tal como IBD, en un sujeto que lo necesite.

Como se usan en la presente memoria, los términos “sujeto”, “paciente” y “mamífero” se usan intercambiamente. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un pájaro tal como una gallina, codorniz o pavo, o un mamífero), preferentemente un mamífero que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, conejillo de indias, rata, gato, perro, y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un humano), y preferentemente mejor un humano. En una forma de realización, el sujeto es un animal no humano tal como animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, conejillos de india o conejo). En una forma de realización preferida, el sujeto es un humano.

Como se usa en la presente memoria, una “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención la respuesta biológica deseada es para reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión, o el inicio de una infección bacteriana, prevenir la recurrencia, el desarrollo, el inicio o la progresión de un síntoma asociado con una infección bacteriana, potenciar o mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de otra terapia. La cantidad precisa de un compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o afección y de las características del sujeto, tal como la salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de infección bacteriana, y el modo de administración. El experto en la materia podrá determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando la coadministración con otros agentes, por ejemplo, cuando se coadministra con un agente de infección bacteriana, una “cantidad eficaz” del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para agentes aprobados y se pueden ajustar por el experto en la materia de acuerdo con el estado del sujeto, el tipo de afección que se está tratando y la cantidad de un compuesto de la invención que se está usando. En casos en los que ninguna cantidad se indique expresamente, se debe asumir una cantidad eficaz.

Como se usa en la presente memoria, los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a una reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de una infección bacteriana, o la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas distinguibles) de una infección bacteriana que son resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tal como un compuesto de la invención). En las formas de realización específicas, los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de una infección bacteriana. En otras formas de realización los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a la inhibición de la progresión de una infección bacteriana, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, estabilización de un síntoma distinguible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras formas de realización los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a la reducción o estabilización de una infección bacteriana.

Como se usa en la presente memoria, los términos “prevenir”, “prevención” y “previniendo” se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una infección bacteriana dada, o la reducción o inhibición de la recurrencia de una infección bacteriana. En una forma de realización, un compuesto de la invención se administra como una medida de prevención a un paciente, preferentemente un humano, que presenta una predisposición genética a

cualquiera de las afecciones, enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, cisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como mediante polvos, pomadas, o gotas), bucalmente, como un pulverizador nasal o bucal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que está siendo tratada. Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, 10 agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como alcohol de etilo, alcohol de isopropilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilofornamido, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ácidos grasos ésteres de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tal como 15 agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcoración, saborizantes, y agentes perfumantes.

20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, acuosa estéril inyectable o suspensiones oleaginosas se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución inyectable estéril, suspensión o emulsión en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o un solvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se puede utilizar se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites estériles fijos se utilizan convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede utilizar incluyendo mono- o 25 diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

30 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacteria, o al incorporar agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua esterilizada u otros medios inyectables estériles antes del uso.

35 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable una lenta absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad del agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de la velocidad de disolución que, en cambio, puede depender del tamaño del cristal y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrado se logra al disolver o suspender el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósitos inyectables se elaboran al formar matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicólido. La velocidad de la liberación del compuesto se puede controlar dependiendo de la proporción del compuesto respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular utilizado. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan al atrapar el 40 compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

45 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios los cuales puede prepararse al mezclar los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritables adecuados tal como manteca de cacao, polietilenglicol o un cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

50 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o dicalcio fosfato y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tal como parafina, f) 55 aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol de etilo y glicerol mono estearato, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

60 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas suaves y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar láctea también como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tal como recubrimientos entéricos y otros revestimientos muy bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberaron el(los) principio(s) activo(s), solo o 65

preferentemente, en ciertas partes del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de incrustación de composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas suaves y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar láctea también como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos pueden asimismo encontrarse en una forma microencapsulada con uno o más excipientes como se expone anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tal como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación y otros revestimientos muy bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes a diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación comprimida y otros auxiliares comprimidos tal como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el(los) principio(s) activo(s), solo o preferentemente, en ciertas partes del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de incrustación de composiciones que se puede usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para una administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o soluciones amortiguadoras como se requieran. También se contemplan formulación oftálmica, gotas para el oído, y gotas para el ojo como si estuvieran comprendidas dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que presenta la ventaja de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden elaborar al disolver o dispersar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea al proporcionar una membrana que controle la velocidad o al dispersar el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, por pulverización de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente memoria incluye, pero no se limita a, subcutáneo, intravenoso, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e inyección intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran oralmente, intraperitonealmente o intravenosamente. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución estéril inyectable o suspensión en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden utilizar es agua, solución de Ringer y una solución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites estériles y fijos se utilizan convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando se puede utilizar incluyendo monosintético o diglicérido. Ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de olivo o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones de aceite o suspensiones también pueden contener un diluyente de alcohol de cadena larga o dispersante, tal como celulosa de carboximetilo o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes usados comúnmente, tal como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores biodisponibles que se usan comúnmente en la fabricación de un sólido farmacéuticamente aceptable, líquido u otras formas de dosificación también se puede usar para la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de los comprimidos para el uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, también se agregan típicamente. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren las suspensiones acuosas para el uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Esto se puede preparar al mezclar el agente con un excipiente no irritable adecuado que se encuentra sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también

se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye zonas u órganos accesibles fácilmente para la aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede afectar una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar los parches tópicamente transdérmicos.

Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, ceras emulsionantes y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol de bencilo y agua.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril ajustada del pH, isotónica o, preferentemente, como soluciones en la disolución salina estéril ajustada del pH, isotónica, ya sea con o sin ningún conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas muy bien conocidas en la técnica de formulaciones farmacéuticas y se pueden preparar como soluciones en disolución salina, utilizando alcohol de bencilo u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales. El régimen de dosificación que utilizan los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico utilizado; la composición específica utilizada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico utilizado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto o sal de la misma particular utilizado/a, la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidente con el compuesto específico utilizado, y factores similares muy bien conocidos en las técnicas medicinales. El experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz requerida del compuesto de la presente invención requerida para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (completamente o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención pueden estar en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal/día, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal/día, o aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg peso corporal/día. Debe apreciarse que la cantidad total por día se puede administrar en una sola dosis o se puede administrar en dosis múltiples tal como dos, tres o cuatros veces por día.

Los compuestos para su utilización en el método de la invención se pueden formular en forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades adecuadas físicamente discretas en una dosificación adecuada para sujetos sometidos a tratamiento, con cada unidad que contiene una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan las múltiples dosis, la forma de dosificación unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis.

Una cantidad eficaz se puede lograr en el método o la composición farmacéutica de la invención utilizando un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o en combinación con un agente terapéutico adecuado, por ejemplo, un agente terapéutico del cáncer. Cuando se utiliza la terapia de combinación, una cantidad eficaz se puede lograr usando una primera cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de un agente adicional terapéutico adecuado.

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención y el agente adicional terapéutico, se administran cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administra solo). En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención y el agente adicional terapéutico, cada uno se administra en una cantidad que solo no proporcionaría un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). Y aún en otra forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en una cantidad eficaz, mientras que el agente adicional terapéutico se administra en una dosis subterapéutica. Y aún en otra forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en una dosis subterapéutica, mientras que el agente adicional terapéutico, por ejemplo, un agente terapéutico del cáncer

adecuado se administra en una cantidad eficaz.

Como se usa en la presente memoria, los términos “en combinación” o “coadministración” se pueden usar intercambiamente para referirse al uso de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos y/o profilácticos). El uso de los términos no limita el orden en el que las terapias (por ejemplo, agentes terapéuticos y/o profilácticos) se administran en un sujeto. La coadministración comprende la administración de las primera y segunda cantidades de los compuestos de la coadministración de una manera esencialmente simultánea, tal como en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, cápsula o comprimido que presenta una proporción fija de las primera y segunda cantidades, o en múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada uno. Además, tal coadministración comprende asimismo la utilización de cada compuesto de una manera secuencial en cualquier orden.

Cuando la coadministración involucra la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de la presente invención y una segunda cantidad de un agente adicional terapéutico, los compuestos se administran suficientemente próximos en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que puede dar como resultado un efecto terapéutico deseado, puede variar de minutos a horas y se puede determinar tomando en cuenta las propiedades de cada compuesto tal como la potencia, solubilidad, biodisponibilidad, media vida de plasma y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico se pueden administrar en cualquier orden dentro de aproximadamente 24 horas del uno al otro, dentro de aproximadamente 16 horas del uno al otro, dentro de aproximadamente 8 horas del uno al otro, dentro de aproximadamente 4 horas del uno al otro, dentro de aproximadamente 1 hora del uno al otro o dentro de aproximadamente 30 minutos del uno al otro.

Mas, específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto de la invención) se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), simultáneamente con, o subsiguiente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anticanceroso) a un sujeto.

Debe apreciarse que el método de coadministración de una primera cantidad de un compuesto de la presente invención y una segunda cantidad de un agente adicional terapéutico puede dar como resultado un efecto terapéutico mejorado o sinérgico, en el que el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que resulta de la administración separada de la primera cantidad del compuesto de la presente invención y la segunda cantidad del agente adicional terapéutico.

Como se usa en la presente memoria, el término “sinérgico” se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que es más efectiva que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agente profiláctico o terapéutico) permite el uso de dosificaciones menores de una o más de las terapias y/o una administración menos frecuente de las terapias a un sujeto. La habilidad de usar dosificaciones menores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o para administrar menos frecuentemente la terapia reduce la toxicidad asociada con la administración de la terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de la terapia en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agente profiláctico o terapéutico) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias.

La presencia de un efecto sinérgico se puede determinar usando métodos adecuados para evaluar la interacción de los fármacos. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación Sigmoid-Emax (Holford, N.H.G. y Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de Loewe additivity (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación del efecto mediano (Chou, T.C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente se puede aplicar con datos experimentales para generar una gráfica correspondiente para ayudar en la evaluación de los efectos de la combinación del fármaco. Las gráficas correspondientes asociadas con las ecuaciones a las que se hace referencia anteriormente son la curva del efecto de concentración, curva de isoblograma y curva de índice de combinación, respectivamente.

La actividad de los compuestos como inhibidores de la infección bacteriana se puede someter a ensayo *in vitro* o *in vivo*. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad FimH. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse al FimH y se puede medir ya sea por radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo del inhibidor y determinando la cantidad de unión del radiomarcado, o al ejecutar un experimento de competición en el que nuevos inhibidores se incuban con la unión FimH a radioligandos conocidos. Se exponen en los Ejemplos a continuación las condiciones detalladas para someter a

ensayo un compuesto usado en la presente invención.

DETALLES EXPERIMENTALES

5 Las siguientes abreviaciones se usan en los ejemplos a continuación:

	AcOH	ácido acético
	Ac ₂ O	anhídrido acético
	ac	acuoso
10	BF ₃ .OEt ₂	dietilooxonio-trifluor-boro
	CH ₃ CN	acetonitrilo
	CCl ₃ CN	tricloroacetonitrilo
	CDCl ₃	cloroformo-D
	conc	concentrado
15	CV	volumen de la columna
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	Cu(OAc) ₂	diacetoxicobre
	CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno o diclorometano
	DMAP	4-dimetiloaminopiridina
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Eq.	equivalente
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora
25	Hex	hexanos
	LiOH.H ₂ O	litio monohidrato de hidróxido
	M	molar
	MeOH	metanol
	NaOMe	metóxido de sodio
30	Min	minuto
	MS 4Å	tamices moleculares 4 angstrom
	MTBE	éter de metil terc-butilo
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
35	NMO	N-metilomorfolina-N-óxido
	OsO ₄	tetróxido de osmio
	PdCl ₂	cloruro de paladio (II)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
	PdCl ₂ (dppf). CH ₂ Cl ₂	dicloruro de (1,1'-Bis-(difenilofosfina)-ferroceno)paladio (II)
40	Pd(OH) ₂	paladio dihidroxi
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis (trifenilofosfina) paladio
	Pyr	piridina
	TA	temperatura ambiente
	Siliacat DPP-Pd	difenilofosfina paladio soportado sobre sílice
45	TBABr	bromuro de tetrabutil amonio
	TEA	trietiloamina
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	TMSOTf	trimetilsilil trifluormetansulfonato

50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar considerando la especificación usando etapas generalmente conocidas por aquellos expertos ordinarios en la materia. Aquellos compuestos se pueden analizar por métodos conocidos, que incluyen pero no se limitan a LC-MS (espectrometría de masas cromatografía líquida), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y RMN (resonancia magnética nuclear). Debe apreciarse que las condiciones específicas mostradas a continuación son proporcionadas a título de ejemplo no limitativo del alcance de las condiciones que se pueden usar para elaborar compuestos de la presente invención. En cambio, la presente invención también incluye condiciones que resultan evidentes para los expertos en la materia a partir de la especificación para elaborar los compuestos de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, todas las variables en los esquemas de reacción siguientes son como se definen en la presente memoria.

60 Unas muestras de espectrometría de masas se analizan en un espectrómetro de masa Waters UPLC Acquity que se hace funcionar en un modo sencillo de MS con ionización por electropulverización. Las muestras se introducen en el espectrómetro de masas usando la cromatografía. La fase móvil para la espectrometría de análisis de masas consiste en 0,1% de ácido fórmico y mezcla de agua-acetonitrilo. Las condiciones de la columna gradiente son de 5%-85% de agua-acetonitrilo a lo largo de 6 minutos de tiempo de ejecución Acquity HSS T3 1,8µm 2,1 mm ID x5 0 mm. La velocidad de flujo es de 1,0 ml/min. Como se usa en la presente memoria, el término "Rt(min)" se refiere al tiempo de retención de LC-MS, en minutos, asociados con el compuesto. A menos que se indique lo contrario, el

método LC-MS usado para obtener el tiempo del que se informa de retención se detalla como anteriormente.

La purificación por fase inversa de HPLC se lleva a cabo bajo condiciones estándares usando ya sea columna Phenomenex Gemini 21,2 mm ID x 250 mm (5µm), columna Gemini 21,2 mm ID x 75 mm, (5µm), 110Å o en la mayoría de los casos una columna Waters XSELECT CSH Prep C18 (5µm) ODB 19x100 mm. La elución se realiza usando un gradiente lineal CH₃CN-H₂O (con o sin solución amortiguadora de 0,01%TFA o 0,1% HCOH) como la fase móvil. El sistema de solvente se adapta de acuerdo con la polaridad del compuesto, la velocidad de flujo, 20 ml/min. Los compuestos se recogen ya sea por UV o con detector de masa Waters 3100, modo positivo ESI. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se combinan, se concentran (evaporadores rotatorios) para retirar los excesos de CH₃CN y la solución acuosa resultante se liofiliza para proporcionar el material deseado como una espuma blanca en la mayoría de los casos.

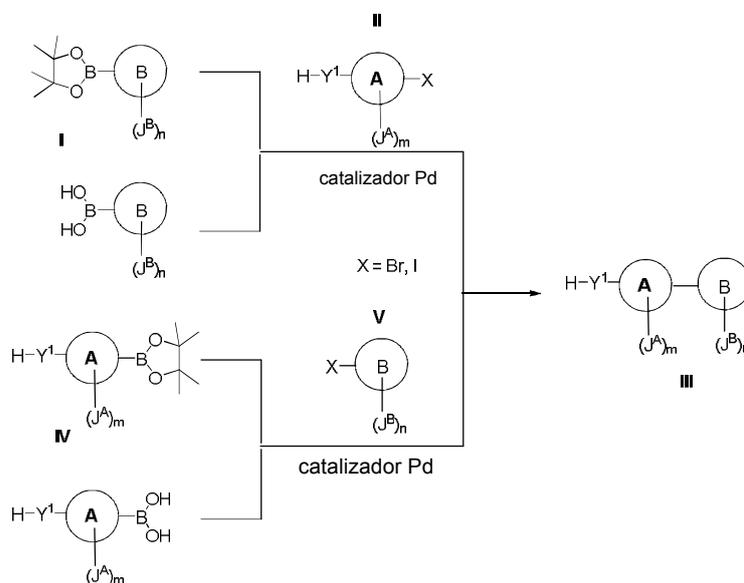
El método analítico HPLC se realiza en Phenomenex Gemini C18 3µm 110Å 4,6 mm ID x 250 mm, Phenomenex Gemini C18 3µm 110 Å 4,6 mm ID x 50 mm, usando diferentes combinaciones de CH₃CN-H₂O (0,01%TFA como solución amortiguadora) como la fase móvil, la velocidad de flujo, 1 ml/min, PDA 210 nm. Método A: Phenomenex Gemini C18 3µm 110A 4,6 mm ID x 250 mm; (10-50% de agua-acetonitrilo por 40 min, 0,01% TFA). Método B: Phenomenex Gemini C18 3µm 110A 4,6 mm ID x 250 mm; (50-90% agua-acetonitrilo por 40 min, 0,01% TFA). Método C: Phenomenex Gemini C18 3µm 110A 4,6 mm ID x 50 mm; (20-60% de agua-acetonitrilo por 10 min, 0,01% TFA). Método D: Phenomenex Gemini C18 3µm 110A 4,6 mm ID x 50 mm; (10-50% de agua-acetonitrilo por 10 min, 0,01% TFA).

Métodos Generales de Síntesis: Los ejemplos descritos en la presente memoria se preparan de acuerdo con los siguientes métodos generales

25 METODO 1: Preparación de productos intermedios de biarilo de tipo III

Productos intermedios de biarilo de tipo III se preparan (Esquema 1) mediante un catalizador de paladio de acoplamiento cruzado entre ácido arilo-borónico o arilo-boronato de pinacol de tipo I (comercialmente disponible preparado a partir del haluro correspondiente) y arilo-haluros de tipo II. Alternativamente, las parejas de acoplamiento son el ácido arilborónico o aril-boronato de pinacol de Tipo IV (comercialmente disponible preparado a partir del haluro correspondiente) y arilo-haluros de tipo V.

Esquema 1



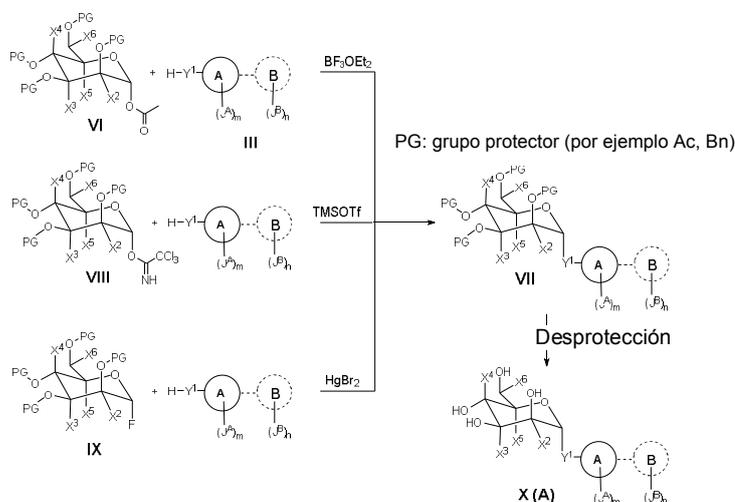
35

MÉTODO 2: Síntesis de ejemplos de la fórmula A y C

Los compuestos de la fórmula A y C se pueden preparar en una secuencia sintética de dos etapas (Esquema 2). La glicosilación de biarilos de tipo III se puede lograr por tres rutas sintéticas distintas (Esquema 2). Primeramente, la activación del derivado O-acetil anomérico de tipo VI por el ácido Lewis (BF₃OEt₂) en presencia del biarilo de tipo III proporciona el manósido (PG es Ac) protegido de tipo VII. Alternativamente, la glicosilación de biarilos de tipo III se puede lograr por la activación del tricloroimidato de tipo VIII con trimetilsilil triflato. Finalmente, la activación del fluoruro anomérico de tipo IX con bromuro mercúrico en presencia de biarilos tipo III puede proporcionar el manósido completamente protegido de tipo VII. Finalmente, la eliminación del grupo protector (saponificación del acetato e hidrogenólisis para el éter de bencilo) en VII generara el manósido deseado de tipo X.

45

Esquema 2



5

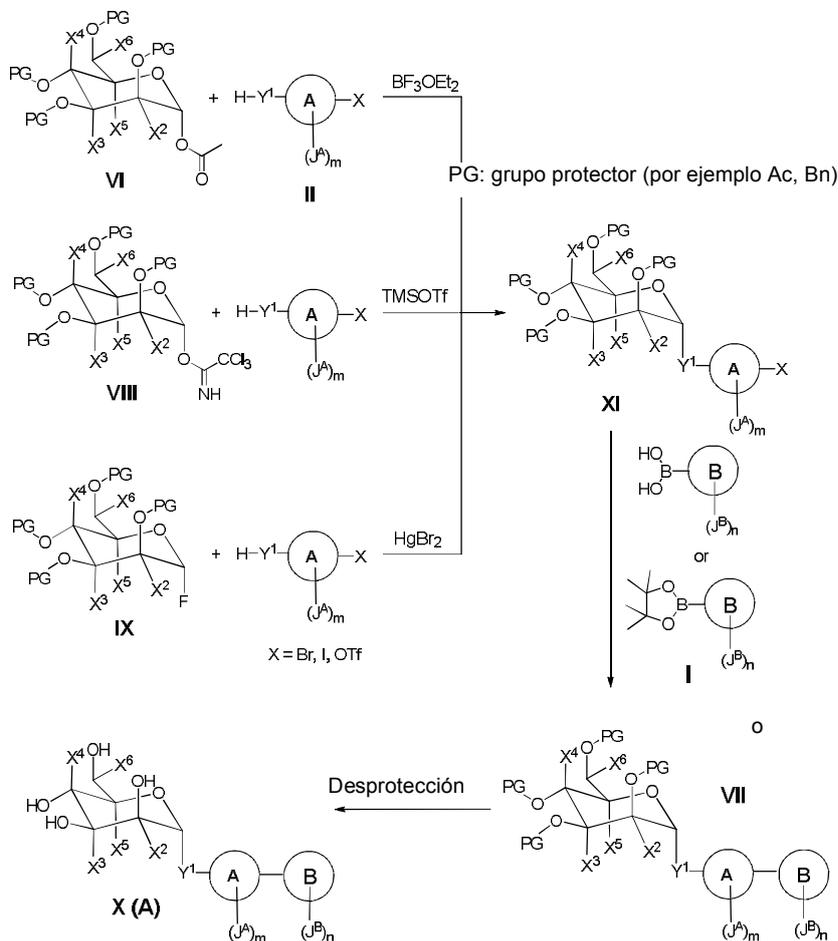
MÉTODO 3: Síntesis de ejemplos de la fórmula **A** y **C**

Alternativamente, los manósidos de la fórmula **A** y **C** se pueden preparar en una secuencia sintética de tres etapas (Esquema 3). La glicosilación de **II** en condiciones previamente descritas en el Método 2 puede generar productos intermedios de tipo **XI** que se pueden enviar a un catalizador de paladio de acoplamiento cruzado con **I** para generar manósidos completamente protegidos de tipo **VII**. La desprotección en condiciones previamente descritas genera el manósido deseado de tipo **X**.

10

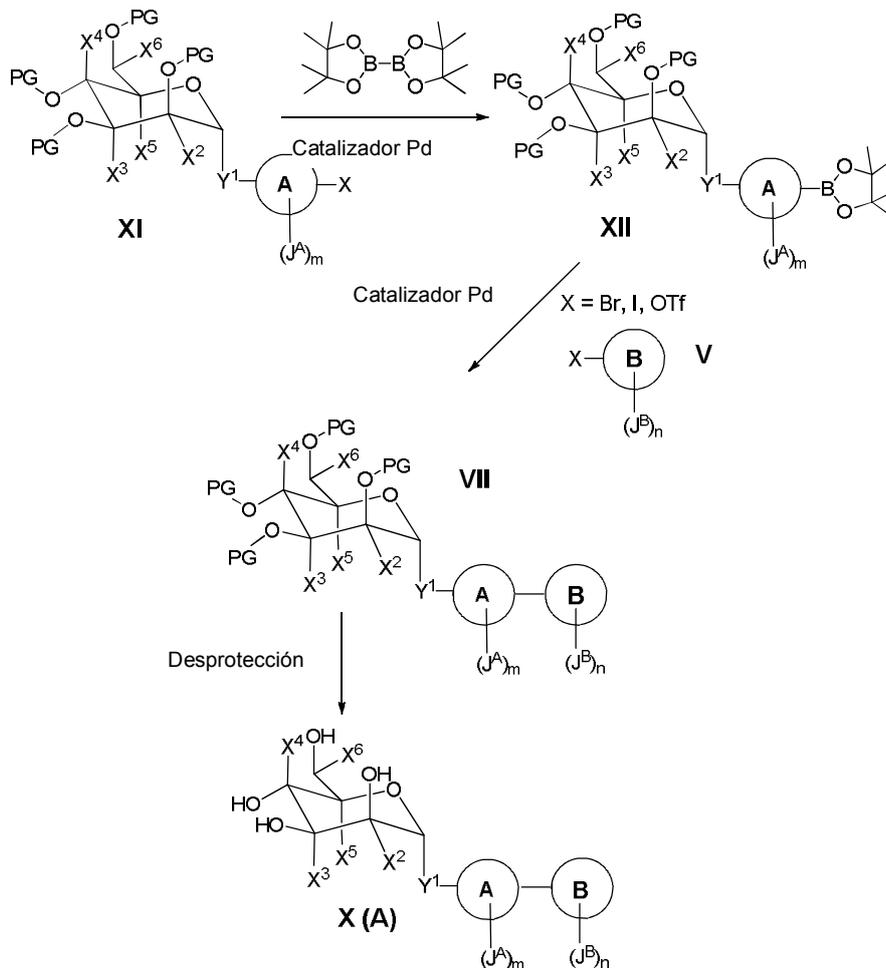
Esquema 3

15



MÉTODO 4: Síntesis de ejemplos de la fórmula **A** y **C**

5 Alternativamente, los manósidos de tipo **XI** se pueden convertir en su correspondiente boronato de pinacol **XII** seguido de un catalizador de paladio de acoplamiento cruzado con bromuros de arilo de tipo **V** para generar manósidos previamente descritos **VII** (Esquema 4).

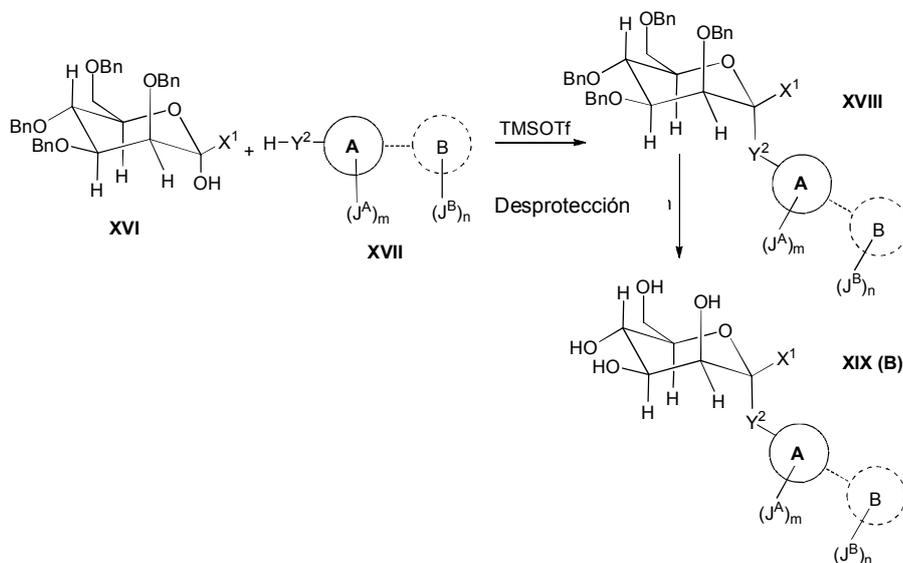
Esquema 4

10

MÉTODO 6: Síntesis de ejemplos de la fórmula **B**

15 Los manósidos de la fórmula **B** se pueden preparar en una secuencia sintética de dos etapas (Esquema 6). La adición promovida de triflato de trimetilsililo de alcoholes de tipo **XVII** en los manósidos de tipo **XVI** genera los α -O-manósidos de tipo **XVIII**. La hidrogenólisis de éstos genera los manósidos deseados **XIX**.

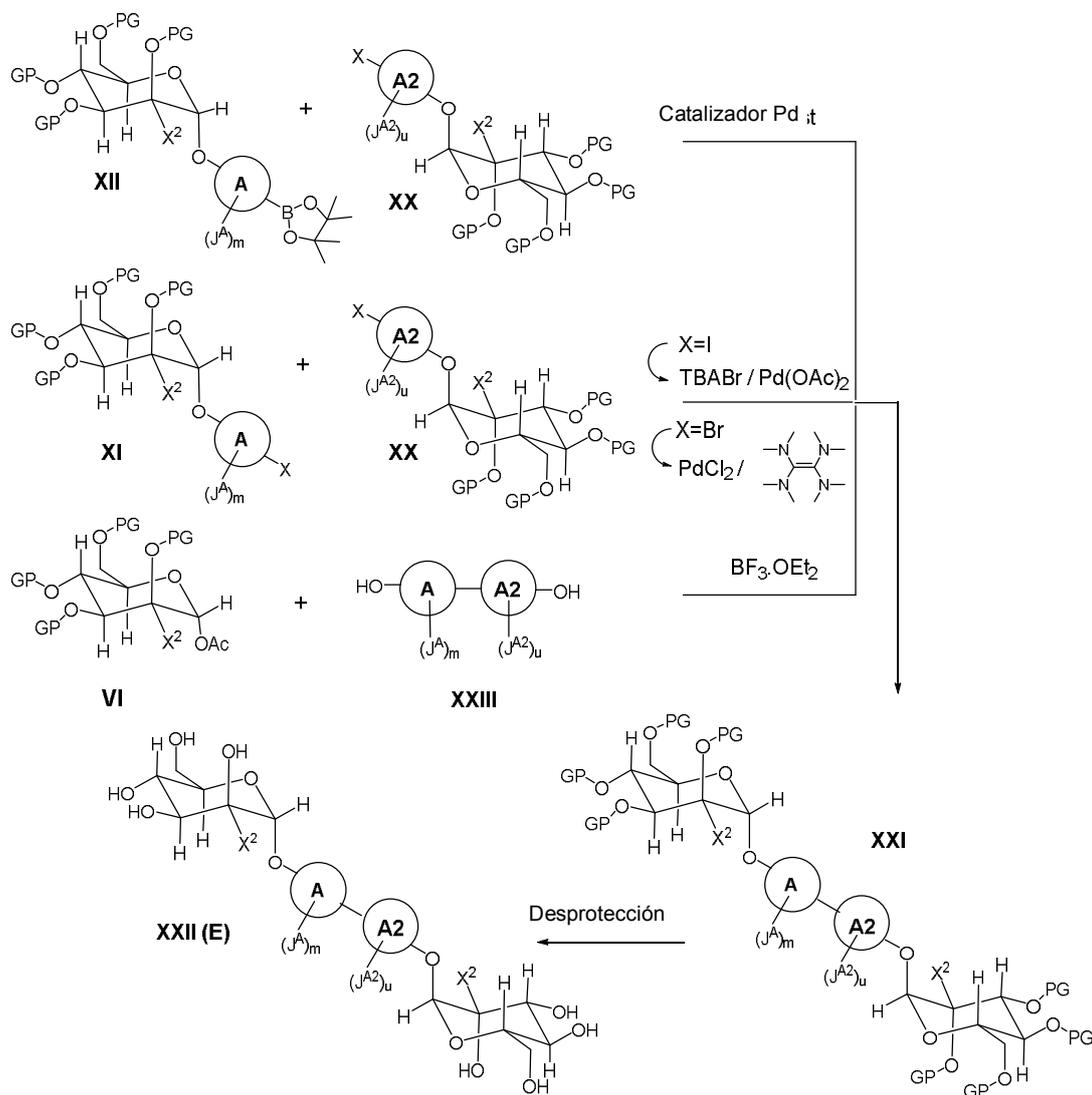
Esquema 6

5 **MÉTODO 7:** Síntesis de ejemplos de la fórmula E

Los bis-manósidos de la fórmula E se pueden preparar en tres rutas paralelas sintéticas involucrando dos etapas cada una. Primero, el acoplamiento catalizado de paladio entre el pinacol boronato **XXI** y el arilo halogenado **XX** proporcionan el bis-manósido completamente protegido **XXI**. La eliminación del grupo protector de **XXI** genera el bis-manósido deseable **XXII**. Alternativamente, el arilo halogenado **XI** y **XX** se puede acoplar directamente bajo una catálisis de paladio (ver *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3938-3942 cuando X=BR y *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2971-2977 cuando X=I). Finalmente, una glicosidación doble de bis-fenol de tipo **XXIII** por la activación del derivado de O-acetil anomérico de tipo **VI** por el ácido Lewis (por ejemplo BF_3OEt_2) puede asimismo proporcionar el bis-manósido deseable completamente protegido **XXI**.

15

Esquema 7

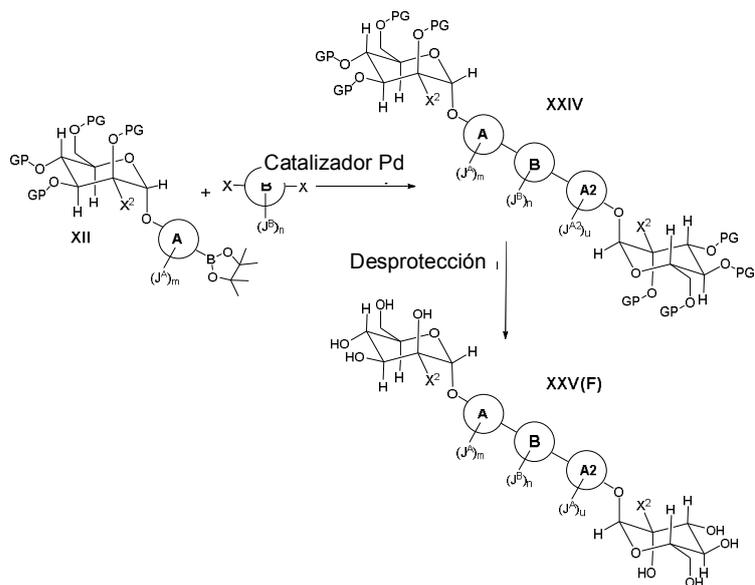


5 **MÉTODO 8:** Síntesis de ejemplos de la fórmula **F**

Los bis-manósidos de la fórmula **F** se pueden preparar en dos etapas mediante un acoplamiento cruzado catalizado de paladio doble entre el pinacol boronato **XII** y un bis-arilo halogenado o heteroarilo. EL bis-manósido resultante **XXIV** se puede desproteger a continuación bajo condiciones estándares para proporcionar el bis-manósido deseable **XXV**.

10

Esquema 8

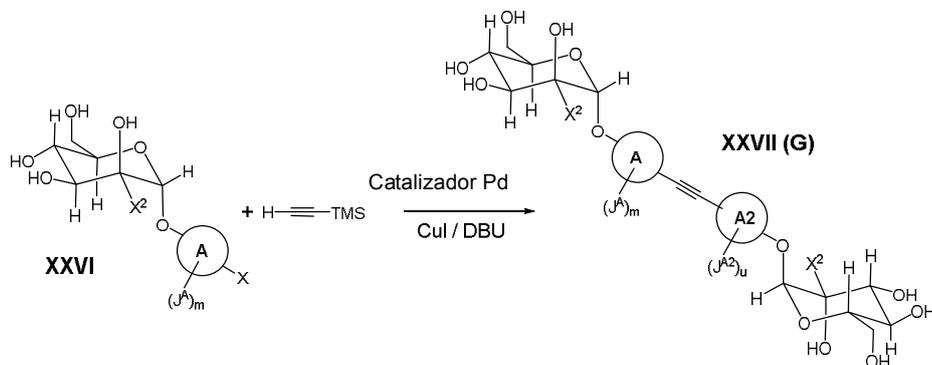


5 X es halo y PG es un grupo protector de hidroxilo adecuado.

MÉTODO 9: Síntesis de ejemplos de la fórmula G

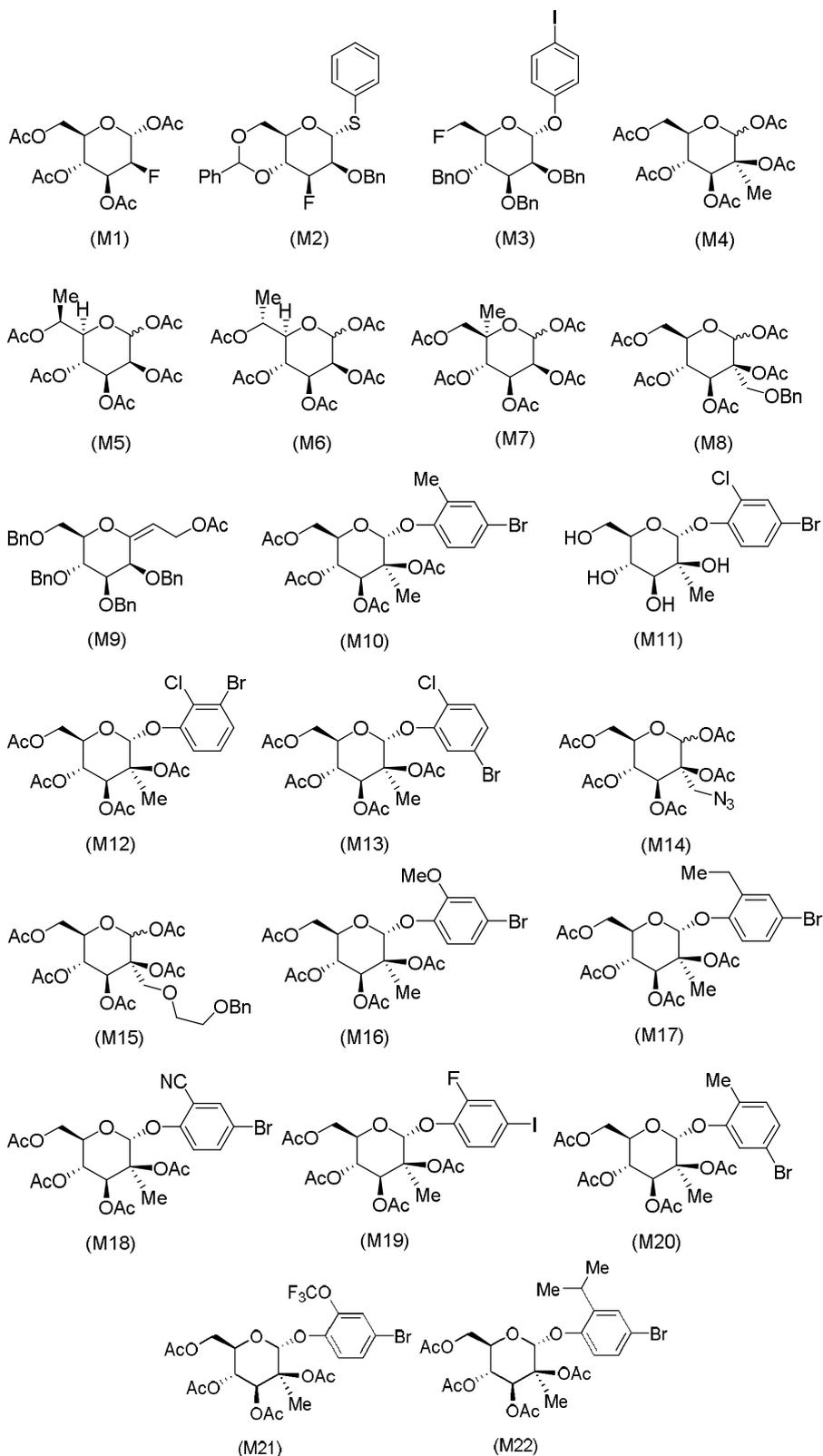
10 Los manósidos de la fórmula G se pueden preparar en una etapa mediante un doble acoplamiento paladio/cobre de Sonogashira catalizado entre el bromuro de arilo XXVI, obtenido de una eliminación del grupo protector en XI, y TMS-acetileno.

Esquema 9



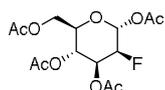
15 Los productos intermedios de carbohidrato M1 a M22 representados en la figura 1 se usan en la preparación de los ejemplos descritos en la presente memoria.

Grupo de fórmula 1



5 Preparación del producto intermedio M1

Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-2,4,5-triilo

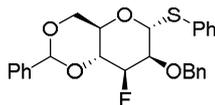


El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8724-8728

5

Preparación del producto intermedio M2

(4aR,6R,7S,8S,8aR)-7-(benciloxi)-8-fluoro-2-fenil-6-(feniltio)hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina

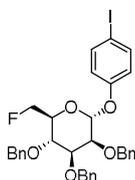


10

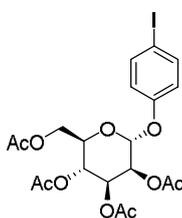
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en *JOC*, **2007**, *72*, 1681-1690.

Preparación del producto intermedio M3

15



Etapa I: Triacetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(4-iodofenoxy)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



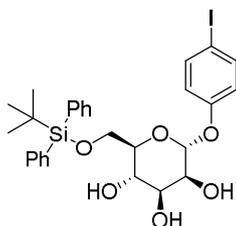
20

A una solución de acetato [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5,6-tetraacetoxitetrahidropiran-2-il]metilo comercialmente disponible (3,814 g, 9,771 mmol) y 4-yodofenol (2,650 g, 12,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 ml) a 0°C se le añade BF₃·OEt₂ (1,810 ml, 14,66 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se enfría a TA y se agita a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría a TA, se vacía en un NaHCO₃ acuoso saturado y se diluye con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se lava nuevamente con CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El compuesto deseado se purifica en una columna de gel de sílice (100g) usando Hexano/EtOAc (20 hasta 60% EA) como el eluyente en un sistema BiotageTM para proporcionar el compuesto del título (4,01g, 75% de rendimiento).

25

30

Etapa II: (2R,3S,4S,5S,6R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-6-(4-yodofenoxy)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



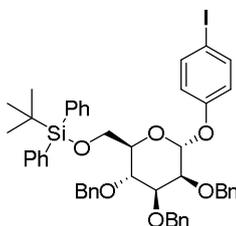
35

A una solución de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-yodofenoxy)tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (4,014 g, 7,29 mmol) en MeOH (100 ml) se le agrega NaOMe (1,58 ml de 25 % en p/v, 7,29 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA. La mezcla de reacción se apaga con ácido acético (420 µl, 7,386 mmol) y se concentra. El resto se suspende en 500 ml de Tol y la mezcla se concentra *in vacuo*. El resto se disuelve parcialmente en DMF (100 ml), se enfría 0°C y *terc*-butil-cloro-difenil-silano (4,00 ml, 15,38 mmol) a continuación 4H-imidazol (2,023 g, 29,72 mmol) se agregan. La mezcla de reacción se agita 3 h a 0°C a continuación se permite enfriar a TA y se agita durante dos días. La mezcla resultante se vació en H₂O/Et₂O (1/1). La capa orgánica se

40

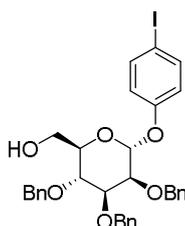
separa, se lava con agua (2x), salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y concentra. El resto se purifica sobre una almohadilla grande de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10, 20, 50 y 100% en Hex para proporcionar el material deseado (3,725 g, 82% de rendimiento)

5 Etapa III: *tert*-butildifenil(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(4-yodofenoxi) tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)silano



10 A una solución de *tert*-butildifenil(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(4-yodofenoxi) tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)silano de la etapa II (3,725 g, 6,003 mmol) y bromuro de bencilo (2,90 ml, 24,4 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C se le agrega en porciones NaH (801 mg, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se permite enfriar a TA y se agita durante 12 hrs. La mezcla de reacción se vacía en una solución acuosa saturada en NH_4Cl y extrae con Et_2O . La capa orgánica se lava con agua (dos veces), salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y concentra. La mezcla en
15 bruto resultante se purifica en una almohadilla de gel de sílice usando Hexano/EtOAc (0, 2, 4% EA) como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (4,002 g, 73% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa IV: ((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(4-yodofenoxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol



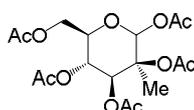
20 A una solución de *tert*-butildifenil(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(4-yodofenoxi) tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)silano de la etapa III (4,002 g, 4,402 mmol) en THF (75 ml) se le agrega ácido acético (100 μl , 1,76 mmol) luego fluoruro de tetrabutilamonio (10,6 ml de 1 M, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA. La mezcla resultante se concentra *in vacuo* y el resto se purifica en una columna de gel de sílice (100g) usando Hexano/EtOAc (10 hasta 30% EA) como el eluyente en un sistema BiotageTM para proporcionar el compuesto del título (2,583g, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa V: producto intermedio M3

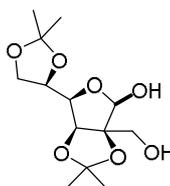
30 A una solución de ((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(4-yodofenoxi) tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol de la etapa IV (444 mg, 0,646 mmol) en CH_2Cl_2 (5,02 ml) a 0°C se le agrega 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (193 μl , 1,293 mmol) luego XtalFluor-E (163 mg, 0,711 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h luego se vacía en una solución acuosa saturada en NaHCO_3 y se diluye con CH_2Cl_2 . La capa orgánica
35 se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y concentra. La mezcla en bruto resultante se purifica en una columna de gel de sílice (25g) usando Hexano/EtOAc (0 hasta 20% EA) como el eluyente en un sistema BiotageTM para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 12% de rendimiento).

Preparación del producto intermedio M4

40 Tetraacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol

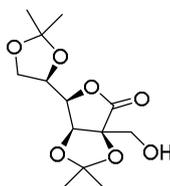


45 Etapa I: (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol



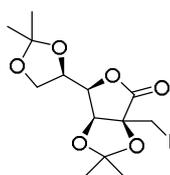
5 A una suspensión de (3aS,4S,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (comercialmente disponible) (25,00 g, 96,1 mmol) y K_2CO_3 (19,92 g, 144,1 mmol) en MeOH (250,0 ml) se le agrega ácido fórmico (37% en agua, 178,7 ml, 2,401 mmol). La mezcla de reacción se agita 64 hrs a 95°C, se enfría a 0°C, neutraliza (pH 7) con H_2SO_4 acuoso (10%). La mezcla se agita 15 min a 0°C, en cuyo punto el precipitado resultante se filtra completamente y el licor madre se concentra *in vacuo* para proporcionar un aceite incoloro. El aceite en bruto se disuelve en CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lava con agua y salmuera. La solución se seca sobre Na_2SO_4 , filtra, concentra *in vacuo* y finalmente se purifica por cromatografía de columna instantánea (220g de sílice) usando EtOAc/Hexano 40-100% sobre 15 CV para proporcionar el compuesto del título (19,3 g, 66,5 mmol, 69%).

10 Etapa II: (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(hidroximetil)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona



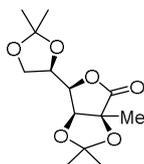
15 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de (3 l), equipado con agitación mecánica y termopar se agrega (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-ol de la etapa I (38 g, 130,9 mmol), Cs_2CO_3 (23,58 g, 235,6 mmol) y agua (1,33 l). La mezcla resultante se enfría a 3°C usando baño de hielo/agua, a continuación Br_2 (31,37 g, 10,11 ml, 196,3 mmol) se agrega durante 5 min. Se permite a la mezcla de reacción alcanzar la TA gradualmente y se agita 16 h. La mezcla de reacción se moja con N_2 (burbujea en solución) por 30 min, se trata con 300 ml de $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso durante 15 min y extrae con (3x200ml) CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, concentran y se purifican por cromatografía de columna instantánea (220g de sílice) usando EtOAc/Hexano 0-75% sobre 10 CV para proporcionar el compuesto del título (29,0 g, 101 mmol, 77%).

25 Etapa III: (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(yodometil)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona



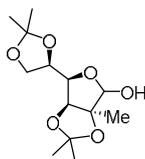
30 En un matraz de fondo redondo 2 l, equipado con agitación mecánica y un condensador se carga (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(hidroximetil)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona (30,5 g, 106 mmol), imidazol (25,93 g, 380,9 mmol) y trifenilfosfano (72,15 g, 275,1 mmol), tolueno (915,0 ml) seguido por I_2 (69,82 g, 275,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 90 min, se enfría a TA y se filtra. El sólido se lava con 200 ml de tolueno y a los filtrados combinados se les agrega 150 ml de $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso y NaCl 25 ml. La solución resultante se agita durante 15 min. La capa orgánica se separa, se lava con $NaHCO_3$ saturado y 25 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, concentra y purifica usando 320g de sílice y hexano 4 CV 100% y 0-80% sobre 7 CV para proporcionar el compuesto del título (39,0 g, 97,9 mmol, 92,6%) como un sólido blanco.

40 Etapa IV: (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2,3a-trimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona



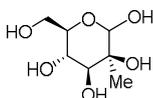
(3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(yodometil)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona de la etapa III (39 g, 97,94 mmol) se disuelve en EtOH (195 ml). A la solución resultante se le agrega Et₃N (16,4 ml, 118 mmol) y Pd/C 10% húmedo (1,04 g, 9,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera H₂ (40 psi) por 72 h. La mezcla de reacción resultante se filtra sobre celite, esto se lava con 600ml de EtOH. Las soluciones combinadas se diluyen con 1,6 l de CH₂Cl₂ y se añaden 800ml de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. Esta mezcla se agita durante 15 min. La fase orgánica se separa, se lava con 800ml de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. Después de la separación, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra. Este material en bruto se recristaliza en 40 ml de EtOH y 25 ml de heptano a 83°C. Tras el enfriamiento el material cristalino resultante se recoge por filtración para proporcionar el compuesto del título (24,3 g, 89,3 mmol, 91%) como un sólido blanco.

Etapa V: (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2,3a-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol



DIBAL (24,2 ml de 1,5 M, 36,4 mmol) en tolueno se agrega gota a gota durante 10 min a una solución fría (-78°C) de (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2,3a-trimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona de la etapa IV (9,00 g, 33,1 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción fría se apaga con 4 ml de MeOH agregada gota a gota durante 2 min y luego se permite enfriar a TA durante 30 min. Se añaden 500 ml de tartrato de sodio acuoso saturado y la mezcla espesa resultante se agita vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (22,1 g, 80,7 mmol, 98%).

Etapa VI: (3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol



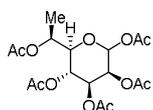
A una solución de (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2,3a-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol de la etapa V (9,00 g, 32,8 mmol) en H₂O (45 ml) y dioxano (45 ml) se agrega resina Dowex 50WX4 (4,5 g). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a TA, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (6,25 g, 32,19 mmol, 98%).

Etapa VII: producto intermedio M4

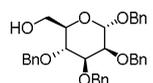
A una solución de (3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol de la etapa VI (7,40 g, 38,11 mmol) en piridina (148 ml) se le agrega DMAP (931 mg, 7,62 mmol) y Ac₂O (71,9 ml, 762 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a TA, se diluye con CH₂Cl₂ (300 ml) y agua (300 ml) se agrega durante 10 min y la mezcla final se agita durante 15 min. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con 250 ml de HCl 1N seguido por salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y concentra. La purificación en cartucho de sílice BiotageTM SNAP (220 g) usando EtOAc (40% hasta 80% en 10 CV)/Hex como eluyente proporcionó el compuesto del título (11,1 g, 72%) como una mezcla de α y β diastereoisómeros en el carbono anomérico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) una mezcla de α/β (ca. 1:1) δ 6,86 (s, 1H, H_{1α}), 5,62 (s, 1H, H_{1β}), 5,42-5,05 (m, 4H), 4,30-4,05 (m, 4H), 4,04-3,82 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 30H, 10 OAc), 1,62 (s, 3H, CH₃ α o β), 1,48 (s, 3H, CH₃ α o β).

Preparación del producto intermedio M5

tetraacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-((S)-1-acetoxietil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol

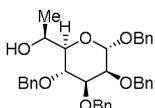


Etapa I: (2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]metanol



El compuesto del título se prepara usando el procedimiento descrito en: Daragics, K.; Fügedi, P. *Tet. Lett.*, 2009, 50, 2914-2916.

5 Etapa II: (1S)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etanol



10 A una solución de (2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]metanol de la etapa I (856 mg, 1,58 mmol) en DMSO (4,66 ml), y Et₃N (1,103 ml, 7,915 mmol) en CH₂Cl₂ (4,7 ml) a 0°C se le agrega complejo SO₃.piridina (1,260 g, 7,915 mmol) en 3 porciones. La reacción se agita durante 1 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava sucesivamente con agua, bisulfato de potasio acuoso 10%, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra *in vacuo*. El resto se coevapora dos veces con benceno para proporcionar aldehído en bruto que se usa sin purificación adicional en la siguiente

15 etapa. MeMgBr (1,90 ml de 3 M, 5,68 mmol) se agrega a una solución de (2S,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-carbaldehído (1,531 g, 2,842 mmol) en THF (14 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 min a continuación se agita durante 90 minutos a TA. Al finalizar, una solución acuosa saturada de NH₄Cl se agrega a la mezcla y el producto se extrae de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El resto se purifica dos veces por

20 cromatografía instantánea usando primero un gradiente de 0-60% EtOAc: Hex, luego 10-20% EtOAc: Hex para la segunda vez, para proporcionar el compuesto del título (989,7 mg, 63% de rendimiento).

LC-MS: m/z = 577,5 (M+Na⁺).

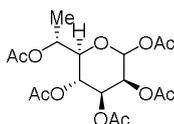
25 El RMN ¹H corresponde a uno del que informa en la literatura en: Doores, K.J.; Fulton, Z.; Hong, V.; Patel, M.K.; Scanlan, C.N., Wormald, M.R.; Finn, M.G.; Burton, D.R.; Wilson, I.A.; Davis, B.G. PNAS, 2010, 107, 17107-17112.

Etapa III: producto intermedio M5

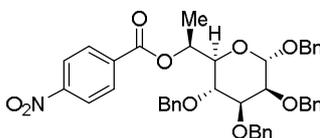
30 El compuesto del título se prepara de (1S)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etanol usando el procedimiento descrito en: Doores, K.J.; Fulton, Z.; Hong, V.; Patel, M.K.; Scanlan, C.N., Wormald, M.R.; Finn, M.G.; Burton, D.R.; Wilson, I.A.; Davis, B.G. PNAS, 2010, 107, 17107-17112.

Preparación del producto intermedio M6

35 Tetraacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-((R)-1-acetoxietil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo



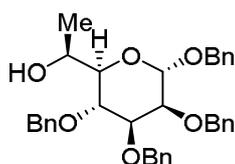
40 Etapa I: [(1R)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etil] 4-nitrobenzoato



45 Una solución de (1S)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etanol del producto intermedio M5 etapa II (990 mg, 1,78 mmol), trifenilfosfina (749 mg, 2,85 mmol), (NE)-N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo en tolueno 40% en p/v (1,44 ml, 2,85 mmol) y THF (17,8 ml) se enfría a 0°C y se añade ácido 4-nitrobenzoico (477 mg, 2,85 mmol). Se deja enfriar la mezcla de reacción a TA durante 4 horas. Al finalizar, la reacción se concentra *in vacuo* y la mezcla en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente de 0-100% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (1,03g, 82% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 - 8,13 (m, 4H), 7,43 - 7,13 (m, 20H), 5,52 (qd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 5,05 - 4,95 (m, 2H), 4,77 - 4,61 (m, 6H), 4,44 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 3H), 3,83 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

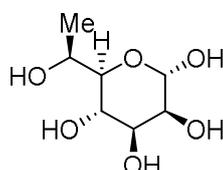
50

Etapa II: (1R)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etanol



El [(1R)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etil] 4-nitrobenzoato de la etapa I (1,03 g, 1,46 mmol) se disuelve en EtOH (6 ml), THF (6 ml) y agua (2,6 ml). NaOH (293 mg, 7,32 mmol) se agrega a la mezcla y la solución resultante se deja agitar a TA durante 2 horas. Al finalizar, la solución se concentra *in vacuo* y el resto en bruto se divide entre agua y CH₂Cl₂ 3 veces. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El resto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente 10-40% EtOAc/Hex para proporcionar el compuesto del título ligeramente contaminado (661 mg, 81% de rendimiento). LC-MS: m/z = 577,7 (M+Na⁺)

Etapa III: (2S,3S,4S,5S,6R)-6-[(1R)-1-hidroxietil] tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol



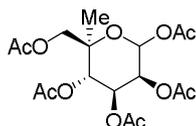
Se burbujea nitrógeno a través de una solución de (1R)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]etanol de la etapa II (661 mg, 1,192 mmol) en MeOH (12 ml). A la solución resultante se le agrega Pd/C, húmedo, Degussa (126,9 mg, 0,1192 mmol). La reacción se deja agitar a TA durante 4 días bajo una atmósfera de gas de hidrógeno (1 atm). En este punto, la reacción no progresa más. La mezcla en bruto se filtra sobre Celite y se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar una mezcla en bruto de diversos productos. El hidróxido de paladio (83,7 mg, 0,119 mmol) se carga en una solución desgasificada de la mezcla mencionada anteriormente y ácido acético (68,0 µl, 1,19 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se deja agitar durante 2 días bajo 1 atm de gas de hidrógeno. La solución se filtra sobre Celite y el filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar nuevamente una mezcla de diversos productos. Finalmente, hidróxido de paladio (280 mg, 0,399 mmol) se carga en una solución desgasificada de la mezcla mencionada anteriormente y ácido acético (57,0 µl, 0,996 mmol) en MeOH (7 ml). La mezcla de reacción se deja agitar durante 2 días bajo 1 atm de H₂. Al finalizar la reacción, la solución se filtra sobre Celite y se enjuaga con MeOH. El licor se concentra *in vacuo* y el producto en bruto se coevapora 3 veces con benceno para eliminar cualquier resto de AcOH. El producto en bruto se usa directamente en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 217,2 (M+Na⁺)

Etapa IV: producto intermedio M6

El (2S,3S,4S,5S,6R)-6-[(1R)-1-hidroxietil]tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol en bruto de la etapa III (193,4 mg, 0,996 mmol) se agita en Ac₂O (5,0 ml, 53 mmol) y piridina (10 ml) a TA durante 18 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y coevapora con benceno. El resto se purifica por cromatografía instantánea usando primero un gradiente de 20-50% EtOAc: Hex, y a continuación una segunda cromatografía se realiza usando 20-40% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 72% de rendimiento durante 2 últimas etapas). LC-MS: m/z = 427,3 (M+Na⁺)

Preparación de producto intermedio M7

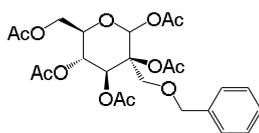
Acetato de [(2R,3S,4S,5S)-3,4,5,6-tetraacetoxi-2-metil-tetrahidropiran-2-il]metilo



El compuesto del título se prepara usando el procedimiento descrito en: Doores, K.J.; Fulton, Z.; Hong, V.; Patel, M.K.; Scanlan, C.N.; Wormald, M.R.; Finn, M.G.; Burton, D.R.; Wilson, I.A.; Davis, B.G. *PNAS*, 2010, 107, 17107-17112.

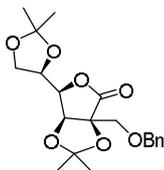
Preparación de producto intermedio M8

Tetraacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol



Etapa I: (3aS,6R,6aS)-3a-((benciloxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona

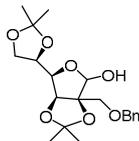
5



A una solución fría (0°C) de (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(hidroximetil)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona del producto intermedio M4 Etapa II (1,500 g, 5,203 mmol) en DMF (23 ml) se le agrega NaH (250 mg, 6,24 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 min, a continuación, bromuro de bencilo (743 µl, 6,24 mmol) se agrega y la mezcla de reacción final se agita a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y se purifica por cromatografía instantánea (0-50% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto del título (1200 mg, 3,171 mmol, 61%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,08 (m, 5H), 4,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).

Etapa II: (3aS,6R,6aS)-3a-((benciloxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol

20

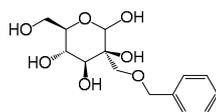


El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en producto intermedio M4 Etapa V pero usando (3aS,6R,6aS)-3a-((benciloxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona de la etapa I. LC-MS: m/z = 403,4 (M+Na)⁺.

25

Etapa III: (3S,4S,5S,6R)-3-((benciloxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol

30



A una solución de (3aS,6R,6aS)-3a-((benciloxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol de la etapa II (1000 mg, 2,63 mmol) en dioxano (17 ml) y agua (8,5 ml) se le agrega TFA (2,05 ml, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante 16 h. La mezcla resultante se concentra *in vacuo*, coevapora con tolueno para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 2,60 mmol, 98,80%) que se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

35

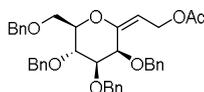
Etapa IV: producto intermedio M8

A una solución fría (0°C) de (3S,4S,5S,6R)-3-((benciloxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol de la etapa III (750 mg, 2,50 mmol) en piridina (5,1 ml) se le agrega DMAP (61 mg, 0,499 mmol) a continuación, se añade Ac₂O (2,36 ml, 24,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra. El resto se purifica en cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g) usando EtOAc (0% hasta 50% en 10 CV)/Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 24%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) una mezcla de α/β (ca. 1,2) δ 7,37-7,20 (m, 10H), 6,81 (s, 1H, H_{1α}), 6,06 (s, 1H, H_{1β}), 5,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,56-3,77 (m, 14H), 2,15-1,90 (m, 30H). LC-MS: m/z = 533,8 (M+Na)⁺.

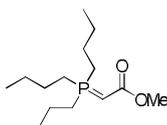
45

Preparación de producto intermedio M9

[(2E)-2-[(3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ilidene]etil] acetato



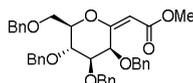
5

Etapa I: 2-(tributilfosforanilideno)acetato de metilo

10

A una solución fría (0°C) de tributilfosfano (5,00 ml, 20,0 mmol) en tolueno (20 ml) bajo atmósfera N₂ se le agrega 2-bromoacetato de metilo (1,90 ml, 20,1 mmol). La mezcla espesa resultante se enfría a TA y se agitó durante la noche bajo atmósfera N₂. La mezcla resultante se concentra *in vacuo*, se redisuelve en CH₂Cl₂ (50 ml), se lava secuencialmente con NaOH 1N acuoso (2 x 20 ml), H₂O (20 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (5,35 g, 97% de rendimiento) como un aceite incoloro

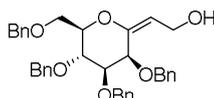
15

Etapa II: (2E)-2-[(3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ilidene]acetato de metilo

20

A una solución de 2-(tributilfosforanilideno)acetato de metilo de la etapa I (2,01 g, 7,31 mmol) en tolueno (9,0 ml) colocada en un tubo de presión se le agrega (3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ona (preparado de acuerdo con la referencia *Org Lett*, 2011, 13(14), 3628-3631 (2,00 g, 3,71 mmol). El tubo de presión se tapa y se agita a 80°C durante 20 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (100 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 20%) en Hex, proporcionando el compuesto del título (2,01 g, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro.

25

Etapa III: (2E)-2-[(3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ilidene]etanol

30

A una solución fría (-78°C) de (2E)-2-[(3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ilidene]acetato de metilo de la etapa II (1,98 g, 3,30 mmol) en tolueno (20 ml) bajo atmósfera N₂ se le agrega solución de DIBAL en tolueno (5,60 ml de 1,5 M, 8,40 mmol) durante 1 h por medio de una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agita durante otras 2 h, luego 40 ml de solución de sal Rochelle saturada seguida por EtOAc 40 ml se agrega y la mezcla se agita a TA durante 3 h. Las capas se separan; la capa acuosa se extrae nuevamente con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (40 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (50 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 20%) en CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título (1,28 g, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro que se solidifica a un sólido blanco.

35

40

Etapa IV: producto intermedio M9

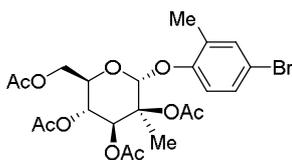
A una solución de (2E)-2-[(3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ilidene]etanol de la etapa III (1,28 g, 2,26 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le agrega piridina (550 µl, 6,80 mmol), DMAP (28 mg, 0,23 mmol) seguido por Ac₂O (530 µl, 5,62 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se apaga con H₂O y solución HCl 1N acuosa (10 ml cada uno). Las capas se separan, la capa acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (2x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y coevaporan con heptano (dos veces) para proporcionar compuesto del título (1,36 g, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,23 (m, 18H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 5,51 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 4H), 4,60 - 4,49 (m, 3H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

50

Preparación de producto intermedio M10

Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-metilfenoxi)-3-metiltetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo

55



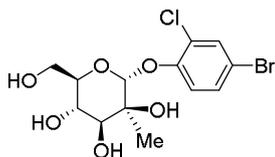
5 A una solución de producto intermedio M4 (2,06 g, 5,094 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le agrega 4-bromo-2-metilfenol (1,9 g, 10,16 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3,87 ml, 30,5 mmol).

10 La mezcla resultante se agita a 40°C durante 6 h, se enfría a TA, se vacía lentamente en una solución acuosa NaHCO_3 saturada (50 ml) mientras se agita vigorosamente. La mezcla se diluye con CH_2Cl_2 (10 ml), la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH_2Cl_2 (2x 5ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran y el resto se purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (50 g) eluyendo con Hex/EtOAc (0% hasta 50%) para proporcionar el compuesto del título (1,82 g, 67,2%) como un sólido cristalino blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,57 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 12,2, 5,4$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (ddd, $J = 10,2, 5,4, 2,3$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,63 (s, 3H).

15

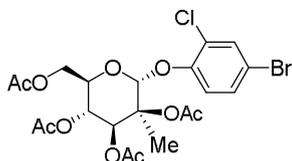
Preparación de producto intermedio M11

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo



20

Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo



25

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio M10 pero usando 4-bromo-2-cloro-fenol como reactivo. El compuesto del título se purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (50 g) eluyendo con Hex/EtOAc (0% hasta 35%) y aísla como un sólido blanco (40%).

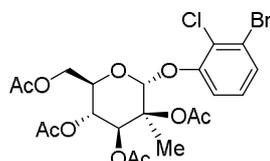
30

Etapa II: producto intermedio M11

35 A una solución de acetato [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-bromo-2-cloro-fenoxi)-5-metil-tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (1,317 g, 2,387 mmol) en MeOH se le agrega NaOMe en MeOH (4,77 ml de 0,5 M, 2,39 mmol). La reacción se agita a TA durante 18h. La reacción se neutraliza con resina Amberlyst ácida, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (888 mg, 86,1%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 4H), 3,56 (dd, $J = 8,7, 4,4$ Hz, 1H), 1,39 (s, 3H). LCMS (M+H) $^+$ 384,78

40 Preparación de producto intermedio M12

Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(3-bromo-2-clorofenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo



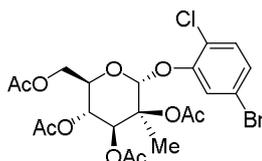
45

A una mezcla de producto intermedio M4 (200 mg, 0,495 mmol) y 3-bromo-2-cloro-fenol (154 mg, 0,742 mmol) en

5 dicloroetano (2,60 ml) se le agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (190 μl , 1,50 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla resultante se enfría a TA, 2 ml de solución NaHCO_3 acuosa saturada se agregan cuidadosamente, seguido por 2 ml CH_2Cl_2 . La capas orgánicas se separan (separador de fase) y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH_2Cl_2 (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y el resto se purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) eluyendo con Hex/EtOAc en, (0-50%, 12CV, 50% 5CV) para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 34%) como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) 575,18

Preparación de producto intermedio M13

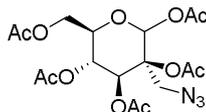
10 Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(5-bromo-2-clorofenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio M12 pero usando 5-bromo-2-cloro-fenol como reactivo. La reacción se agita durante 48h y el compuesto del título se aísla como un sólido blanco (34%). LCMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) 573,19

Preparación de producto intermedio M14

20 Tetraacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-(azidometil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo

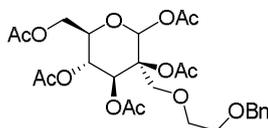


25 A una solución de (3S,4S,5S,6R)-3-(azidometil)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *Tetrahedron: Asy mmetry* 18 (2007) 1502-1510) (650 mg, 2,76 mmol) en piridina (13 ml) se le agrega DMAP (68 mg, 0,55 mmol) y Ac_2O (5,2 ml, 55,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a TA, se diluye con CH_2Cl_2 (13 ml) y agua (13 ml) se agrega durante 2 min y la mezcla final se agita durante 5 min. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con 25 ml de HCl 1N seguido por salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y concentra. La purificación en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (40 g) usando EtOAc (0% hasta 80% en 10 CV) en Hex como eluyente proporcionó el compuesto del título (850 mg, 69%) como una mezcla de dos a uno de diastereoisómeros α y β en el carbono anomérico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) una mezcla de α/β (ca. 2,1) δ 6,72 (s, 1H, $\text{H}_{1\alpha}$), 5,91 (s, 1H, $\text{H}_{1\beta}$), 5,33 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 $\text{H}_{1\alpha}$), 5,41 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 $\text{H}_{1\beta}$), 5,38 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 $\text{H}_{1\alpha}$), 5,38 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 $\text{H}_{1\beta}$), 5,24 (t, $J = 9,4$ Hz, $\text{H}_{1\beta}$), 4,33 - 3,80 (m, 5H), 2,22-2,17 (m, 6H), 2,12-2,07 (m, 6H), 2,05 (s, 3H).

35

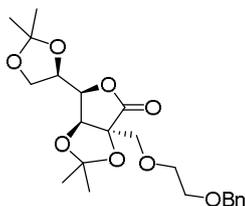
Preparación de producto intermedio M15

Tetraacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((2-(benciloxi)etoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrailo



40

Etapa I: (3aS,6R,6aS)-3a-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona

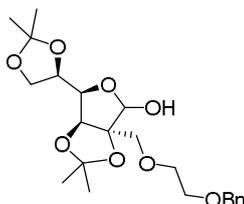


45

A una solución fría (0°C) de (3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3a-(hidroximetil)-2,2-

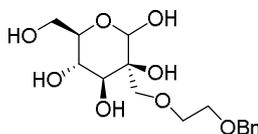
dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona del producto intermedio M4 etapa II (800 mg, 2,78 mmol) en DMF (12,0 ml) se le agrega hidruro de sodio (144 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 min y se añade 2-bromoetoximetilbenceno (571 μ l, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h, se divide entre EtOAc y agua, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y se purifica por cromatografía instantánea en sílice (0-50% EtOAc/Hexano) para proporcionar el compuesto del título (452 mg, 39%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,41 - 7,21 (m, 5H), 4,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 3,58 (td, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

10 Etapa II: (3aS,6R,6aS)-3a-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol



15 DIBAL (1,13 ml de 1,5 M, 1,7 mmol) en tolueno se agrega gota a gota a una solución fría (-78°C) de (3aS,6R,6aS)-3a-((2-(benciloxi) etoxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildihidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona (650 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (6,5 ml). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción fría se apaga con 0,3 ml de MeOH se agrega gota a gota durante 2 min y luego se permite enfriar a TA durante 30 min. Se añaden 50 ml de tartrato de sodio acuoso saturado y la mezcla espesa resultante se agita vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (625 mg, 96%)

20 Etapa III: (3S,4S,5S,6R)-3-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol



25 A una solución de (3aS,6R,6aS)-3a-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (650 mg, 1,53 mmol) en H₂O (3,3 ml) y dioxano (3,3 ml) se le agrega resina Dowex 50WX4 (300 mg). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a TA, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 85%).

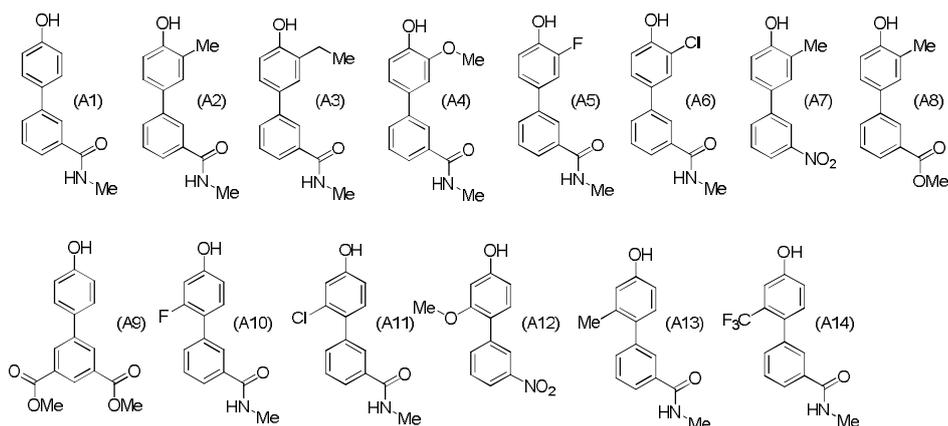
30 Etapa IV: producto intermedio M15

35 A una solución de (3S,4S,5S,6R)-3-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol (450 mg, 1,31 mmol) en piridina (9,0 ml) se agrega DMAP (32 mg, 0,26 mmol) y Ac₂O (2,5 ml, 26,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a TA, se diluye con CH₂Cl₂ (18 ml) y agua (18 ml) se agrega durante 2 min y la mezcla final se agita durante 15 min. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con 10 ml de HCl 1N seguido por salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y concentra. La purificación en cartucho de sílice BiotageTM SNAP (80 g) usando EtOAc (20% hasta 80% en 10 CV) en Hex como eluyente proporcionó el compuesto del título (450 mg, 62%) como una mezcla 45/55 de α y β diastereoisómeros en el carbono anomérico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) una mezcla de α / β (ca. 45:55) δ 7,43 - 7,29 (m, 5H), 6,77 (s, 1H, H_{1 α}), 6,03 (s, 1H, H_{1 β}), 5,58 (dd, *J* = 16,5, 9,7 Hz, 1H, H_{1 α}), 5,38 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H, H_{1 β}), 5,24 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,32 - 3,97 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 3,68 - 3,39 (m, 4H), 2,19 - 1,92 (m, 15H). Productos intermedios M16 a M22 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito para producto intermedio M10 usando el fenol apropiadamente sustituido.

PRODUCTO INTERMEDIO	Nombre	¹ H RMN
M16	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-metoxifenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,00 (m, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,34 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).
M17	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-etilfenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,29 (dt, <i>J</i> = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,55 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,37 (t,

PRODUCTO INTERMEDIO	Nombre	¹ H RMN
		J = 9,9 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 12,2, 5,3 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,3, 2,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 2,63 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
M18	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-cianofenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,46 - 5,33 (m, 1H), 4,25 - 4,04 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).
M19	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-yodo-2-fluorofenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,51 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).
M20	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(5-bromo-2-metilfenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,0, 0,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).
M21	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-isopropilfenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (dq, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).
M22	triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo	

Los productos intermedios A1 a A12 de biarilos descritos en la figura 2 se usan en la preparación de ejemplos descritos en los mismos

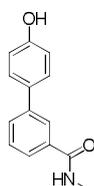


5

Preparación de producto intermedio A1

3-(4-hidroxifenil)-N-metil-benzamida

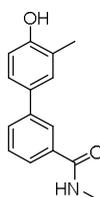
10



Una mezcla de ácido [3-(metilcarbamoil)fenil]borónico (3,41 g, 19,1 mmol), 4-bromofenol (3,00 g, 17,3 mmol), K₂CO₃ (3,60 g, 26,01 mmol) y SiliaCat DPP-Pd (667 mg, 0,173 mmol) se combinan en un recipiente a presión. MeOH (30 ml) se agrega y la mezcla de reacción se agita 2h a 80°C. La mezcla de reacción se enfría a TA, se filtra sobre celite y el precipitado se lava con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran. El resto se divide entre solución HCl 1N acuosa y EtOAc (50 ml cada uno). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae nuevamente con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (25 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran para proporcionar producto en bruto que se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (100 g) usando un EtOAc (50%) en CH₂Cl₂ como eluyente. Los sólidos que se cristalizan tras la concentración de las fracciones mezcladas se recogen por filtración proporcionando una primera cosecha del compuesto del título (814 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. La concentración de las fracciones puras de la cromatografía proporcionó una segunda cosecha del compuesto del título (1,66 g, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,37 (bs, 1H), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

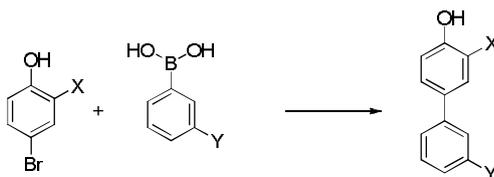
Preparación de producto intermedio A2

3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-N-metil-benzamida



El compuesto del título se prepara siguiendo el mismo procedimiento descrito para producto intermedio A1, usando 4-bromo-2-metil-fenol (6,67 g, 35,7 mmol) como material de partida. El producto en bruto se pasa a través de un tapón de sílice usando EtOAc, se concentra a continuación se recristaliza usando una mezcla de THF (80 ml) y CH₂Cl₂ (25 ml), proporcionando el compuesto del título (2,63 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco apagado. La concentración de los licores madre seguido por purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (100 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 50%) en CH₂Cl₂ proporcionó una segunda cosecha del compuesto del título (2,53 g, 29% de rendimiento) como un sólido blanco apagado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H).

Preparación general de productos intermedios A3 a A14 (Tabla A)



Un vial de microondas se carga con el 4-bromofenol sustituido apropiado y ácido fenil borónico (1 eq.), K₂CO₃ (1,5 eq.) y SiliaCat DPP-Pd (0,1 eq.) en MeOH. El vial se tapa y se presenta a irradiación de microondas durante 15 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se divide entre solución HCl 1N acuosa y CH₂Cl₂. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae nuevamente dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se concentran y se purifican por cromatografía instantánea en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP usando un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título.

Tabla A:

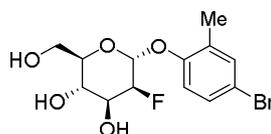
PRODUCTO INTERMEDIO	Nombre	Rendimiento	RMN
A3	3'-etil-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	67%	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
A4	4'-hidroxi-3'-metoxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-	78%	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H),

PRODUCTO INTERMEDIO	Nombre	Rendimiento	RMN
	carboxamida		7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).
A5	3'-fluoro-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	66%	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,03 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 12,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, dms) δ -135,99 (dd, $J = 12,8, 9,3$ Hz).
A6	3'-cloro-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	77%	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,03 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).
A7	2-metil-4-(3-nitrofenil)fenol	56%	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,14 (ddd, $J = 8,2, 2,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,86 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).
A8	4'-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo		Preparado por esterificación (MeOH/HCl) de ácido 4'-hidroxi-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico comercialmente disponible LCMS: $m/z = 243,47$ (M+H) $^+$
A9	4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3,5-dicarboxilato de dimetilo	94%	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 3,97 (s, 6H).
A10	2'-fluoro-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	35%	RMN ^1H (400 MHz, DMDO) δ 10,08 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,50 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,4, 8,6$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 12,8, 2,3$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).
A11	2'-Cloro-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	77%	RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,89 - 7,65 (m, 2H), 7,60 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).
A12	2'-Metoxi-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	59%	RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).
A13	2'-Metil-4'-hidroxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	47%	RMN ^1H (400 MHz, dms) δ 9,40 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,85 - 7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,28 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,75 - 6,57 (m, 2H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,14 (s, 3H).
A14	4'-hidroxi-N-metil-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	60%	RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

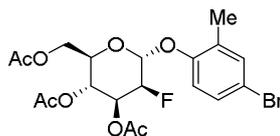
Preparación de ejemplo de referencia 1:

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4-diol

5



Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-6-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metilo



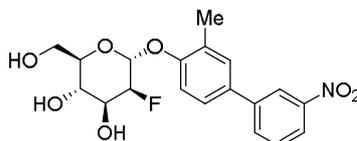
5 En un recipiente a presión, una suspensión de acetato de [(2R,3R,4S,5S)-3,4,6-triacetoxi-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 8724-8728) (199 mg, 0,568 mmol) y 4-bromo-2-metilfenol (217 mg, 1,160 mmol) en CH₂Cl₂ (6,0 ml) se trata con BF₃.OEt₂ (215 µL, 1,697 mmol) que se añade gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 5 min a TA, se tapa y se agita a 40°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se añaden 5 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae además con CH₂Cl₂ (2x2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 30%) en Hex. La evaporación de las fracciones puras proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (179 mg, 66% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 5,50 - 5,36 (m, 2H), 4,98 (dt, J = 49,5, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 12,4, 5,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,4, 2,3 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -204,49 (ddd, J = 49,4, 29,4, 6,4 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 476,05, encontrado 499,30 (M+Na)⁺

Etapa II: ejemplo 1

20 A una solución de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-6-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (98 mg, 0,205 mmol) en MeOH (4,0 ml) se le agrega NaOMe en MeOH (205 µl de 0,5 M, 0,103 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se trata con resina prelavada Dowex 50WX4-400 se filtra y se enjuaga con MeOH (3 x 1 ml). Los filtrados combinados se concentran para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 89%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 4,91 - 4,72 (m, 1H), 3,96 (ddd, J = 30,8, 9,7, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,1, 2,5 Hz, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -206,88 (ddd, J = 49,4, 30,9, 6,9 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 351,17, encontrado 373,20 (M+Na)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 2:

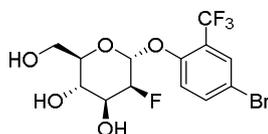
30 (2R,3S,4S,5S,6R)-5-fluoro-2-(hidroximetil)-6-((3-metil-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4-diol

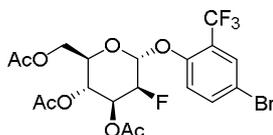


35 En un vial de microondas se carga (2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4-diol (EJEMPLO 1) (32 mg, 0,0911 mmol), ácido (3-nitrofenil)borónico (18 mg, 0,107 mmol), Cs₂CO₃ (89 mg, 0,273 mmol), SiliaCat DPP-Pd (35 mg, 0,00911 mmol) y CH₃CN 2ml. El vial se desgasifica, se tapa y se expone a microondas durante 10 min a 100°C. La mezcla de reacción se diluye con MeOH y CH₂Cl₂ (1 ml cada uno) y pasa a través de un cartucho de sílice aislado 500 mg, se enjuaga con mezcla CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 4 x 1 ml). Los filtrados combinados se concentran y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea de fase inversa en un cartucho Biotage™ SNAP C18 (12 g), usando un gradiente de MeCN (10 hasta 90%) en H₂O. Las fracciones puras se combinan y concentran para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 49,4, 2,2 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 30,8, 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 12,1, 5,3 Hz, 1H), 3,63 (ddd, J = 7,6, 4,9, 2,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -206,84 (ddd, J = 49,3, 30,8, 6,7 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 393,12238, encontrado 394,34 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 3:

50 (2R,3S,4S,5S,6R)-6-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4-diol



Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-6-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metilo

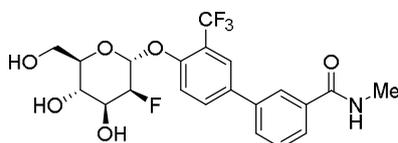
5 El compuesto del título se prepara de acetato de [(2R,3R,4S,5S)-3,4,6-triacetoxi-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metilo (106 mg, 0,303 mmol) y 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (151 mg, 0,627 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 etapa I. La purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 30%) en Hex proporcionó el compuesto del título (41 mg, 26% de rendimiento) se obtiene como un sólido espumoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 6,3, 2,0 Hz, 1H), 5,50 - 5,34 (m, 2H), 5,00 (dt, *J* = 49,2, 2,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 12,4, 2,3 Hz, 1H), 4,03 (ddd, *J* = 9,0, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (s, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -62,52 (s), -205,28 (ddd, *J* = 49,2, 29,4, 6,3 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 531,25, encontrado 553,27 (M+Na)⁺

Etapa II: ejemplo 3

La eliminación de los grupos protectores de acetato de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-6-[4-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi]-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (39 mg, 0,0734 mmol) usando el protocolo descrito para ejemplo 1 Etapa II proporciona el compuesto del título (29 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 6,5, 1,8 Hz, 1H), 4,80 (dt, *J* = 49,1, 2,3 Hz, 1H), 3,93 (ddd, *J* = 30,7, 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -63,91 (s, 3F), -207,57 (ddd, *J* = 49,2, 30,8, 6,7 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 403,98825, encontrado 403,37 (M+1)⁺

Preparación del ejemplo de referencia 4

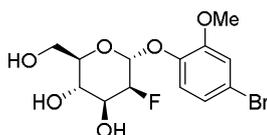
3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-fluoro-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-3-(trifluorometil)fenil]-N-metil-benzamida



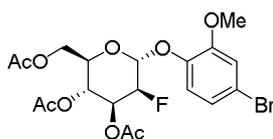
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 2 pero usando (2R,3S,4S,5S,6R)-6-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]-5-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4-diol (EJEMPLO 3) (21,4 mg, 0,0501 mmol) y ácido [3-(metilcarbamoil)fenil]borónico (13 mg, 0,07263 mmol). La purificación por HPLC de fase inversa y el secado por congelado de las fracciones combinadas que contienen el material deseado proporcionan el compuesto del título (12 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 6,5, 1,8 Hz, 1H), 4,93 - 4,75 (m, 1H), 3,99 (ddd, *J* = 30,7, 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 2,95 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -63,47 (s, 3F), -207,47 (ddd, *J* = 49,4, 30,7, 6,6 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 459,1305, encontrado 460,38 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 5

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4-diol



Etapa I: [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-6-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-tetrahidropiran-2-il]metil acetato



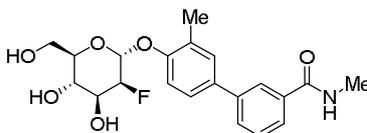
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 Etapa I usando acetato de [(2R,3R,4S,5S)-3,4,6-triacetoxy-5-fluoro-tetrahydropiran-2-yl]metilo (102 mg, 0,291 mmol) y 4-bromo-2-metoxi-fenol (116 mg, 0,571 mmol). La purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 40%) en Hex proporcionó el compuesto del título (71 mg, 49% de rendimiento) como una goma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 - 6,88 (m, 3H), 5,58 (dd, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,49 (ddd, *J* = 28,0, 10,1, 2,4 Hz, 1H), 5,40 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, *J* = 49,4, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 14,0, 4,8 Hz, 2H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -204,14 (ddd, *J* = 49,5, 28,2, 6,9 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 493,27, encontrado 493,28 (M+1)⁺

Etapa II: ejemplo 5

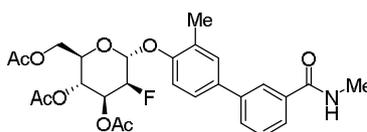
La eliminación de los grupos protectores de acetato de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxy-6-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-tetrahydropiran-2-yl]metilo de la etapa I (67 mg, 0,136 mmol) usando el protocolo descrito para el ejemplo 1 Etapa II proporcionó el compuesto del título (50 mg, 98% de rendimiento) como un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,18 - 7,09 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,94 - 4,72 (m, 1H), 3,96 (ddd, *J* = 31,0, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -206,72 (ddd, *J* = 49,8, 30,9, 7,2 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 366,01144, encontrado 367,28 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 6

3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-fluoro-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydropiran-2-yl]oxi-3-metil-fenil]-N-metil-benzamida



Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxy-5-fluoro-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahydropiran-2-yl]metilo



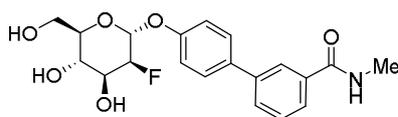
Un vial de microondas se carga con acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxy-6-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-tetrahydropiran-2-yl]metilo del ejemplo 1 Etapa I (75 mg, 0,157 mmol), N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamida (49 mg, 0,188 mmol), Cs₂CO₃ (178 mg, 0,546 mmol), SiliaCat DPP-Pd (67 mg, 0,01742 mmol) y CH₃CN 2 ml. El vial se desgasifica, se tapa y se expone a microondas durante 10 min a 100°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se filtra sobre celite y se lava con porciones de EtOAc. Los filtrados combinados se concentran y el producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (50 hasta 80%) en Hex para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso blanco (55 mg, 66% de rendimiento). ESI-MS *m/z* calc. 531,19, encontrado 532,62 (M+1)⁺

Etapa II: ejemplo 6

La eliminación de los grupos protectores de acetato de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxy-5-fluoro-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahydropiran-2-yl]metilo de la etapa I (45 mg, 0,0847 mmol) usando el protocolo descrito para el ejemplo 1 Etapa II proporcionó el compuesto del título (34 mg, 98% de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 4,87 (dt, *J* = 49,4, 4,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, *J* = 30,9, 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -206,77 (ddd, *J* = 49,6, 31,0, 6,8 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 405,15875, encontrado 406,52 (M+1)⁺

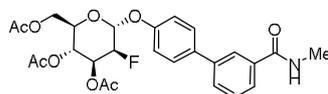
Preparación de ejemplo de referencia 7

3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-fluoro-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydropiran-2-yl]oxifenil]-N-metil-benzamida



Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-5-fluoro-6-[4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo

5



En un recipiente a presión, una solución de producto intermedio M1 (124 mg, 0,354 mmol) y producto intermedio A1 (161 mg, 0,708 mmol) en CH_2Cl_2 (3,7 ml) se trata con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (135 μl , 1,06 mmol) que se añade gota a gota, la mezcla se agita a TA durante 5 min, a continuación se enfría a 40°C y se agita durante la noche, a continuación se agrega más $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ((135 μl , 1,06 mmol)), y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante la noche. Después de enfriar a TA, 3 ml de solución NaHCO_3 acuosa saturada, y 1 ml de mezcla CHCl_3 -iPrOH (4:1) se agregan. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con mezcla CHCl_3 -iPrOH (4:1, 3x2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran, y el producto en bruto resultante se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (25 g), usando un gradiente de MeOH (0 hasta 5%) en CH_2Cl_2 . Las fracciones que contienen producto se concentran y purifican nuevamente en cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g), usando un gradiente de EtOAc (50-100%) en Hex. Las fracciones puras se concentran hasta secarse, proporcionando compuesto del título como un sólido espumoso blanco (18 mg, 10% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,75 (dd, $J = 6,6, 1,5$ Hz, 1H), 5,59 - 5,34 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 49,5$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 12,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

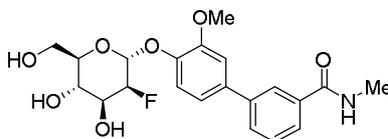
Etapa II: ejemplo 7

La eliminación de los grupos protectores de acetato de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-5-fluoro-6-[4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi] tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (18 mg, 0,034 mmol) usando el protocolo descrito para el ejemplo 1 Etapa II proporcionó el compuesto del título (12 mg, 86% de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 5,76 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 1H), 4,91 - 4,75 (m, 1H), 3,98 (ddd, $J = 30,9, 9,5, 2,6$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 12,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 2,94 (s, 3H).

ESI-MS m/z calc. 391,14313, encontrado 392,31 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 8

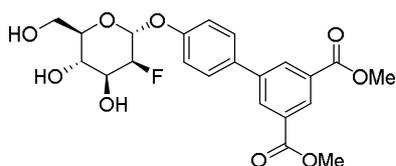
3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-fluoro-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-3-metoxi-fenil]-N-metil-benzamida



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 2 pero usando (2R,3S,4S,5S,6R)-6-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-2-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4-diol (EJEMPLO 5) (40 mg, 0,106 mmol) y ácido [3-(metilcarbamoil) fenil]borónico (28 mg, 0,156 mmol). La purificación por HPLC de fase inversa y secado por congelado de las fracciones combinadas que contienen el material deseado proporcionó el compuesto del título (18 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,89 (dt, $J = 49,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,02 (ddd, $J = 31,0, 9,5, 2,5$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 - 3,70 (m, 4H), 2,95 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -206,65 (ddd, $J = 49,6, 30,8, 7,1$ Hz). ESI-MS m/z calc. 421,1537, encontrado 422,41 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

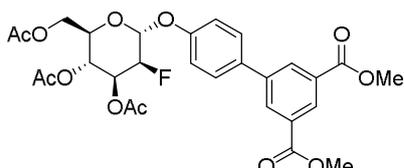
Preparación de ejemplo de referencia 9

5-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-fluoro-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxifenil]benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo



Etapa I: 5-[4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-6-(acetoximetil)-3-fluoro-tetrahidropiran-2-il]oxifenil]benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo

5



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 7 pero usando producto intermedio M1 (207 mg, 0,591 mmol) y producto intermedio A9 (364 mg, 1,18 mmol). Después de la purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 50%) en Hex, el compuesto del título (204 mg, 60% de rendimiento) se obtiene como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

Etapa II: ejemplo 9

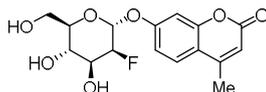
15

La eliminación de los grupos protectores de acetato de 5-[4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-4,5-diacetoxi-6-(acetoximetil)-3-fluoro-tetrahidropiran-2-il]oxifenil]benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo de la etapa I (204 mg, 0,354 mmol) usando el protocolo descrito para el ejemplo 1 Etapa II y la purificación por cromatografía instantánea de fase inversa en cartucho Biotage™ SNAP C18 (30 g) usando un gradiente de MeCN (10-70%) en H₂O proporcionó el compuesto del título (64 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 5,79 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 30,9, 9,6, 2,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 450,1326, encontrado 451,24 (M+1)⁺

20

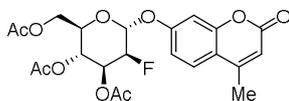
25 Preparación de ejemplo de referencia 10

7-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-fluoro-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-4-metil-cromen-2-ona



30

Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-5-fluoro-6-(4-metil-2-oxo-cromen-7-il)oxi-tetrahidropiran-2-il]metilo



35

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para ejemplo 7 pero usando producto intermedio M1 (201 mg, 0,574 mmol) y 4-metilumbeliferona (201 mg, 1,14 mmol). La purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 20%) en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título (26 mg, 10% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco que se usa directamente en la siguiente etapa.

40

Etapa II: ejemplo 10

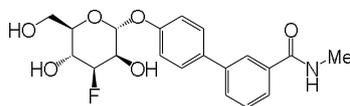
La eliminación de los grupos protectores de acetato de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-diacetoxi-5-fluoro-6-(4-metil-2-oxo-cromen-7-il)oxi-tetrahidropiran-2-il]metilo (25 mg, 0,054 mmol) usando el protocolo descrito para el ejemplo 1 Etapa II y la purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (12 g), usando un gradiente de MeOH (0 hasta 10%) en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título (13 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,76 (m, 1H), 3,96 (ddd, J = 30,8, 9,6, 2,7 Hz, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,46 (d, J = 1,2 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz,

50

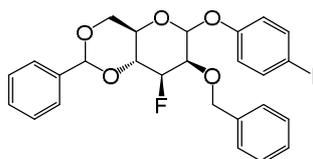
CD₃OD) δ -207,48 (ddd, *J* = 49,2, 30,8, 6,8 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 340,09583, encontrado 341,27 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 11

- 5 4'-(((2R,3R,4S,5R,6R)-4-fluoro-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

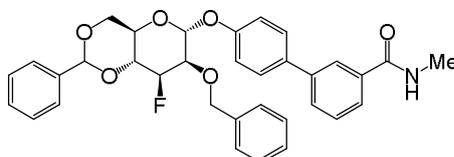


- 10 Etapa I: (4aR,7R,8S,8aR)-7-(benciloxi)-8-fluoro-6-(4-yodofenoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina



- 15 A una solución fría (-40°C) del producto intermedio M2 (140 mg, 0,3094 mmol) y 4-yodofenol (109 mg, 0,495 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) se le agrega 1-yodopirrolidina-2,5-diona (111 mg, 0,495 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (4 µl, 0,0460 mmol). La mezcla de reacción se agita 1 h a -40°C y 16 h a TA. La mezcla resultante se divide entre NaHCO₃ saturado (4 ml) y CH₂Cl₂ (8 ml). El extracto orgánico se seca (Na₂SO₄), se filtra, evapora hasta secarse y purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando EtOAc (0% hasta 20% en 10 CV) en Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,178 mmol, 57%). LC-MS: *m/z* = 563,39 (M+H)⁺.

- 20 Etapa II: 4'-(((4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-(benciloxi)-8-fluoro-2-fenilhexahidropirano [3,2-d][1,3]dioxin-6-il)oxi)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



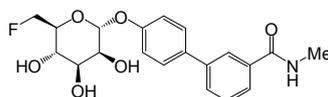
- 25 A una solución de N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (56mg, 0,215 mmol) y (4aR,7R,8S,8aR)-7-(benciloxi)-8-fluoro-6-(4-yodofenoxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina (110 mg, 0,1960 mmol) de la etapa I en MeOH (1,65 ml) se le agrega Cs₂CO₃ (194 mg, 0,598 0 mmol) y SiliaCat DPP-Pd (78mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se agita 10 min a 100°C en el horno de microondas. La mezcla resultante se filtra a través de celite, esto se lava con MeOH y el filtrado combinado se concentra. Este material se divide entre agua (4 ml) y EtOAc (8 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, evaporan hasta secarse y purifican en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (12 g) usando EtOAc (0% hasta 100% en 10 CV) en Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,079 mmol, 40%). LC-MS: *m/z* = 570,53 (M+H)⁺.

- 35 Etapa III: ejemplo 11

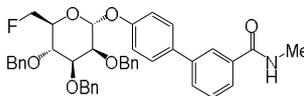
- 40 Una mezcla de 4'-(((4aR,7R,8S,8aR)-7-(benciloxi)-8-fluoro-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6-il)oxi)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida de la etapa II (45 mg, 0,079 mmol) y 20% en peso Pd(OH)₂ en carbono (32 mg, 0,0082 mmol) en MeOH seco (675 µl) se agita durante 24 horas bajo atmósfera H₂ en 80 PSI. La mezcla resultante se filtra a través de celite, el catalizador se lava con MeOH, los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 0,021 mmol, 27%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 2H), 5,57 (dd, *J* = 4,6, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (ddd, *J* = 49,5, 9,3, 3,4 Hz, 1H), 4,26 (ddd, *J* = 6,5, 3,5, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (dt, *J* = 12,9, 9,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,61 (ddd, *J* = 10,0, 5,0, 2,7 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H). LC-MS: *m/z* = 392,34 (M+H)⁺.

- 45 **Preparación de ejemplo de referencia 12**

4'-(((2R,3S,4S,5S,6S)-6-(fluorometil)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



- 50

Etapa I: N-metil-4'-(((2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

5
10
15

A una solución del producto intermedio M3 (83 mg, 0,1243 mmol) y ácido [3-(metilcarbamoil)fenil]borónico (35 mg, 0,1956 mmol) en *t*-butanol (4 ml) se le agrega Na₂CO₃ (300 µl de 2 M, 0,6000 mmol) a continuación PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 0,03384 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica tres veces (vacío doméstico a continuación nitrógeno) luego se agita 5 horas a 80°C. La mezcla color café oscuro resultante se enfría a TA, se diluye con 15ml EtOAc y se filtra en una almohadilla de gel de sílice. Esto se lava con dos porciones de 15 ml de EtOAc. Las fracciones combinadas se concentran y el resto se purifica en una columna de gel de sílice (Snap 10g) usando Hexano/EtOAc (20 hasta 80% en 20CV) como el eluyente en un sistema BiotageTM para proporcionar el compuesto del título (61mg, 90% puro, 67% de rendimiento).

Etapa II: ejemplo 12

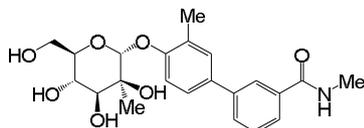
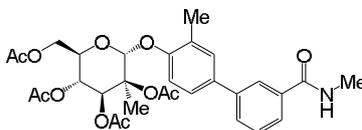
20
25
30

A una solución de N-metil-4'-(((2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida de la etapa I (61 mg, 0,083 mmol) en MeOH (8 ml) se le agrega Pd(OH)₂ (19 mg, 0,1353 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche bajo 100 psi de H₂. La mezcla resultante se filtra en un cartucho Isolut Celite 545, esto se lava con MeOH (2x4ml) y se concentra. La mezcla resultante (29mg) se disuelve en MeOH y se purifica por HPLC. Las fracciones (4x6ml) que contienen el material deseado se combinan, se concentran y finalmente liofilizan para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso (20mg, 60% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,38 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -0,75 (td, J = 47,9, 25,9 Hz). LC-MS: m/z = 392,31(M+H)⁺

Preparación de ejemplo 13

30
35

N,3'-dimetil-4'-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

40
45
50

A una suspensión del producto intermedio M4 (10,80 g, 26,71 mmol) y producto intermedio A2 (10,31 g, 42,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (162,0 ml) a 0°C se le agrega BF₃.Et₂O (10,15 ml, 80,13 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agita a 40°C durante 48 h, se enfría a 3°C y se apaga con 30 ml de NaHCO₃ acuoso saturado mientras se agita. La suspensión resultante se filtra y la fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y concentra. La purificación en 220 g de sílice con EtOAc/Hexano 40-100% sobre 15 CV en un sistema BiotageTM para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 12,70 mmol, 48%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (ddt, J = 7,8, 4,7, 1,3 Hz, 2H), 7,58 - 7,34 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,63 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,3, 5,0 Hz, 1H), 4,14 - 3,94 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,64 (s, 3H).

Etapa II: ejemplo 13

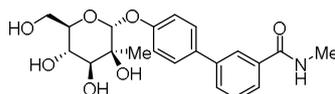
55

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi -5-metil-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (3,70 g, 6,32 mmol) en MeOH seco (93 ml) a TA se le agrega NaOMe (704 µl de 25% en p/p, 3,16 mmol). La mezcla resultante se agita 2h, seguido por adición de

resina Ambilite IR-120 hasta que la mezcla de reacción pH alcanza 4. La mezcla resultante se filtra, y concentra hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (2,600 g, 6,141 mmol, 97%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J = 8,0, 5,2, 1,2 Hz, 2H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). LC-MS: m/z = 418,2 (M+H)⁺.

Preparación de ejemplo 14

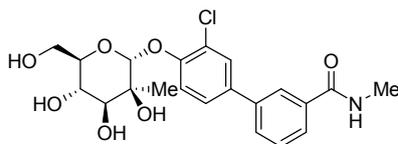
N-metil-3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxifenil]benzamida



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A1 en la etapa I. En la etapa II, la reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (41% de rendimiento durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 403,43, encontrado 404,14 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo 15

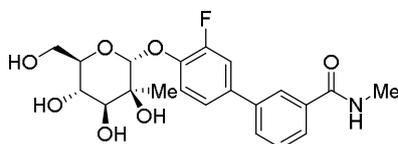
3-[3-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A6 en la etapa I. En la etapa II, la reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (6,5% de rendimiento durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,85 - 3,59 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 437,87, encontrado 438,09 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo 16

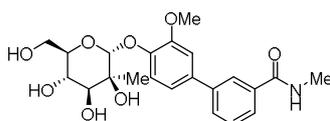
3-[3-fluoro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A5 en la etapa I. En la etapa II, la reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (27% de rendimiento durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,57 - 7,40 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 3,86 - 3,64 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -134,69 (dd, J = 12,1, 7,7 Hz). ESI-MS m/z calc. 421,42, encontrado 422,37 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo 17

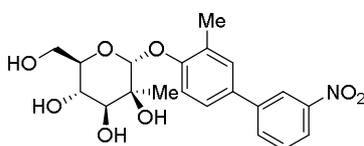
3-[3-metoxi-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A4 en la etapa I. En la etapa II, la reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (21% de rendimiento durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 433,45, encontrado 434,17 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo 18

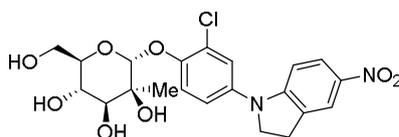
(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-(3-nitrofenil)fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol



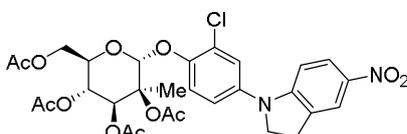
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A7 en la etapa I. En la etapa II, la reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (46% de rendimiento durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (ddd, *J* = 8,2, 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (ddd, *J* = 7,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 4H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 405,40, encontrado 428,18 (M+Na)⁺

Preparación de ejemplo 19

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-(2-cloro-4-(5-nitroindolin-1-il)fenoxi)-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



Etapa II: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(2-cloro-4-(5-nitroindolin-1-il)fenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



Un vial de microondas se carga con triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-bromo-2-clorofenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo del producto intermedio M11 Etapa I (60 mg, 0,109 mmol), 5-nitroindolina (26,8 mg, 0,163 mmol), Cs₂CO₃ (110 mg, 0,337 mmol), X-Phos (5,2 mg, 0,011 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,5 mg, 0,0016 mmol) y tolueno (880 μl). La mezcla se calienta a continuación a 100°C durante 15 minutos en el horno de microondas, se filtra sobre celite, se concentra hasta secarse y el resto se purifica por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (10 hasta 80% EtOAc en Hex) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 47% de rendimiento).

Etapa II: ejemplo 19

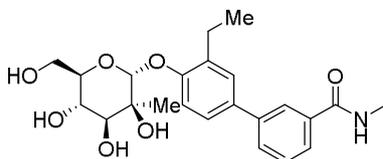
El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 en la etapa II. La reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,9, 2,7

Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,09 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,72 (m, 5H), 3,21 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,43 (s, 3H). LCMS m/z ($M+H$)⁺ = 467,23

Preparación de ejemplo 20

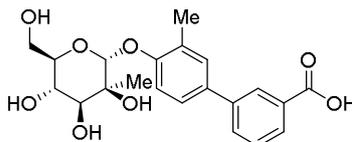
5 3-[3-etil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida



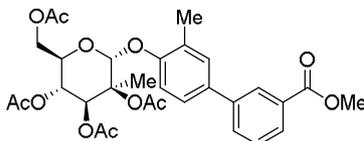
10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A3 en la etapa I. En la etapa II, la reacción se apaga al tratar la mezcla de reacción a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, lavando con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (37% de rendimiento durante dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 431,1944, encontrado 432,24 ($M+1$)⁺

Preparación de ejemplo 21

20 Ácido 3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxifenil]benzoico



25 Etapa I: 3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metiltetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoato de metilo



30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio A8 en la etapa I. La purificación en cartucho Biotage™ SNAP de sílice proporcionó el compuesto del título (21% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 3H), 4,31 (dd, $J = 12,5, 5,2$ Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 6H), 1,39 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 609,31$ ($M+Na$)⁺.

35 Etapa II: Ácido 3'-metil-4'-((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

40 A una solución de 3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoato de metilo de la etapa I (237 mg, 0,404 mmol) en MeOH (4 ml) se le agregó NaOH 2M acuoso (807 μL de 2 M, 1,61 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se apaga con HCl 4M acuoso (101 μL de 4 M, 0,404 mmol) hasta que el pH alcanza 2 y la mezcla resultante se liofilizó durante la noche. El resto se disuelve en piridina y a la solución se le agregan Ac₂O (305 μL, 3,23 mmol) y DMAP (2,5 mg, 0,020 mmol). La reacción se agita a TA durante 18h, se vació en HCl 1N, se diluye con EtOAc y se agita 15 min. La fase orgánica se separa, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, concentra *in vacuo*. El resto se purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 73% de rendimiento) como un aceite incoloro.

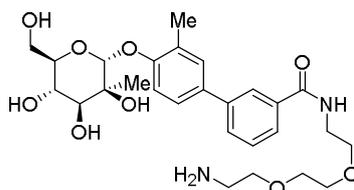
50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,52 - 5,35 (m, 3H), 4,31 (dd, $J = 12,7, 5,4$ Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 1,0$ Hz, 6H), 1,38 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 595,62$ ($M+Na$)⁺.

Etapa III: ejemplo 21

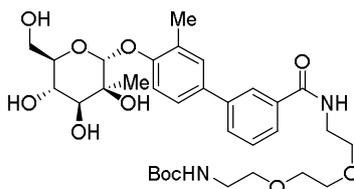
A una solución de ácido 3'-metil-4'-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico de la etapa II (20 mg, 0,035 mmol) en MeOH (300 μ L) se le agregó NaOMe en MeOH (35 μ L de 0,5 M, 0,018 mmol) hasta que el pH = 9 se alcanza. La reacción se agita a TA durante 18h. La reacción se neutraliza con resina Amberlyst ácida, se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 75%) como un sólido blanco. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 4H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). LC-MS: m/z = 405,18 (M+H)⁺.

Preparación de ejemplo 22

N-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



Etapa I: N-[2-[2-[2-[[3-3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo



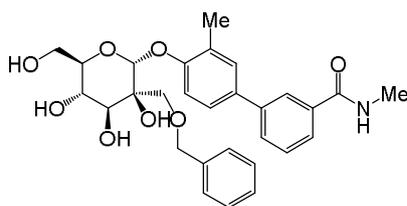
A una solución de ácido 3'-metil-4'-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico del ejemplo 21 Etapa II (148 mg, 0,259 mmol) en DMF (5,2 ml) se le agrega N-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo (70,6 mg, 0,284 mmol). La solución se enfría a 0°C, se añaden HATU (118 mg, 0,310 mmol) y DIPEA (59 μ L, 0,34 mmol). La mezcla resultante se enfría a TA y se agitó durante 3 h. La reacción se diluye con EtOAc y se lava 3 veces con NH₄Cl acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se extraen 5 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y concentran *in vacuo*. El resto se purifica en cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g). Las fracciones combinadas que contienen el producto deseado se combinan, concentran y disuelven en MeOH (5 ml). A esto se le añade NaOMe en MeOH (517 μ L de 0,5 M, 0,259 mmol) hasta que el pH = 9 se alcanza. La mezcla resultante se agita durante la noche. La reacción se neutralizó con resina ácida Amberlyst y concentra para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 45%) como un sólido blanco. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,8, 3,3, 1,5 Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 11H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 4H), 3,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (2s, 12H). LC-MS: m/z = 635,43 (M+H)⁺.

Etapa II: ejemplo 22

A N-[2-[2-[2-[[3-3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo de la etapa I (70,6 mg, 0,102 mmol) se le agrega TFA en CH₂Cl₂ 1:1 (7ml) y la mezcla se agita durante 5 min. La reacción se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como una sal TFA (65 mg, 91%) como un sólido blanco. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 18,4, 10,9 Hz, 3H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 12H), 3,61 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,04 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). LC-MS: m/z = 535,75 (M+H)⁺.

Preparación de ejemplo 23

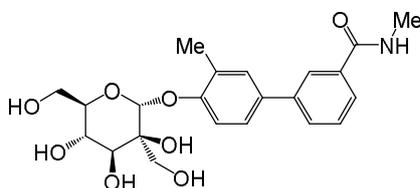
4'-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3-((benciloxi)metil)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-N,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



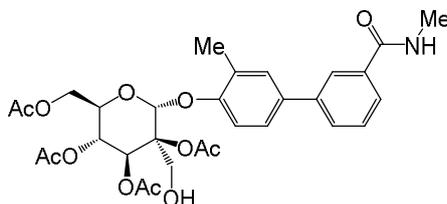
5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 13 pero usando producto intermedio M8 en la etapa I. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (ddt, J = 9,3, 7,9, 1,3 Hz, 2H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 5,64 (s, 1H), 4,61 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 5H), 3,67 - 3,40 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LC-MS: m/z = 524,3 (M+H)⁺

Preparación de ejemplo 24

10 N,3'-dimetil-4'-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-3,6-bis(hidroxiometil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



15 Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-(hidroximetil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



20 A una solución de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-(benciloximetil)-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo del ejemplo 23 Etapa 1 (100 mg, 0,145 mmol) en EtOH (3,3 ml) y AcOH (33 µl, 0,5784 mmol) se le añade Pd(OH)₂ 20% (41 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo 1 atm de H₂ durante 16 h. La mezcla resultante se filtra sobre celite, esto se enjuaga con MeOH y las fracciones de MeOH combinado se concentran *in vacuo*. El resto se purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando EtOAc (0-75%, 10CV) en Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 75%) como un sólido. LC-MS: m/z = 602,6 (M+H)⁺.

25

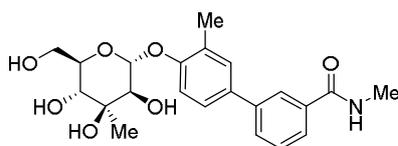
Etapa II: ejemplo 24

30 A una solución agitada de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-(hidroximetil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil de la etapa I (20 mg, 0,033 mmol) en MeOH seco (1,2 ml) a TA se le agrega NaOMe (66 µl de 0,5 M, 0,039 mmol). La mezcla resultante se agita 16 horas, se neutraliza con resina de intercambio de ion Dowex 50 WX4-400 (H⁺). La mezcla se filtró, concentró *in vacuo* y se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 41%) como un sólido blanco.

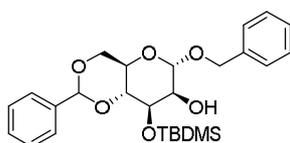
35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (ddt, J = 7,7, 4,9, 1,2 Hz, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,95 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 4H), 3,58 (dt, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Preparación de ejemplo 25

40 N-metil-3-[3-metil-4-((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-4-metil-tetrahidropiran-2-il)oxi-fenil]benzamida

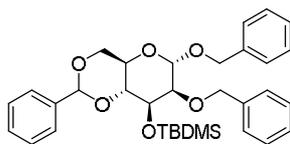


5 Etapa 1: (2R,4aR,6S,7S,8R,8aR)-6-(benziloxy)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol



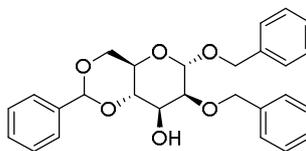
10 A una solución de (4aR,6S,7S,8R,8aR)-6-benziloxy-2-fenil-4,4a,6,7,8,8a-hexahidropirano[5,6-d][1,3]dioxina-7,8-diol comercialmente disponible (8,00 g, 22,3 mmol) y 4H-imidazol (2,181 g, 32,03 mmol) en DMF (72 ml) se le agrega *terc*-butil-cloro-dimetil-silano (4,189 g, 5,17 ml, 27,79 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 120 minutos, y a continuación se divide entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, evaporan hasta secarse y purifican en gel de sílice usando 0-20% EtOAc: Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (9,83 g, 88% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,54 - 7,26 (m, 10H), 5,68 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 11,8, 4,6 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,16 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

15 Etapa 2: (4aR,6S,7S,8R,8aR)-6-(benziloxy)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fenilhexahidro-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol



20 A una solución de (2R,4aR,6S,7S,8R,8aR)-6-(benziloxy)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol de la etapa I (600 mg, 1,269 mmol) en DMF (6,0 ml) a 0°C se le agrega NaH (55mg, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos, a continuación se añade BnBr (181µl, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agita 2h a TA. Al finalizar, la mezcla de reacción se divide entre agua y EtOAc. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y evaporan hasta secarse. El producto en bruto se purifica en gel de sílice usando 0-10% EtOAc: Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 71% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 - 7,22 (m, 15H), 5,75 (s, 1H), 5,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,56 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,21 - 3,88 (m, 3H), 3,82-3,52 (m, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

25 Etapa III: (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-bis(benziloxy)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol

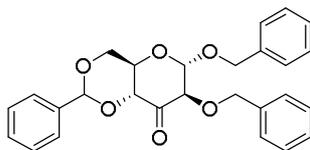


30 A una solución de (4aR,6S,7S,8R,8aR)-6-(benziloxy)-8-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-7-ol de la etapa II (7,80 g, 13,86 mmol) en THF (78 ml), en un recipiente de reacción cerrado, se le agrega AcOH (1,18 ml, 20,8 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (41,6 ml de 1 M, 41,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1 h y se enfría a TA. La mezcla de reacción se divide luego entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrae con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan hasta secarse. El producto en bruto se purifica en gel de sílice usando 0-25% EtOAc: Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (4,90 g, 79%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,47 - 7,11 (m, 15H), 5,69 - 5,53 (m, 1H), 5,30 - 5,16 (m, 1H), 4,97 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,56 (m, 3H), 4,54 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,78 - 3,47 (m, 3H).

35 Etapa IV: (4aR,6S,7R,8aR)-6,7-dibenziloxy-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ona

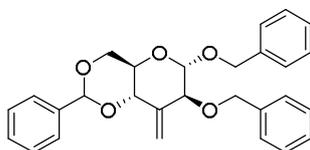
40

45



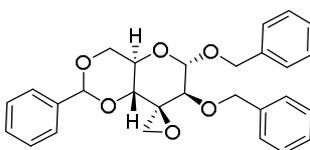
5 A una solución de (4aR,6S,7S,8S,8aS)-6,7-bis(benciloxi)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol de la etapa III (500 mg, 1,115 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se le agrega una solución de periodinano Dess-Martin (709 mg, 1,672 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se divide entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrae 3 veces usando CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporaron hasta secarse. El producto en bruto se purifica en gel de sílice usando 0-25% EtOAc: Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 64% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,44 - 7,21 (m, 15H), 5,79 (s, 1H), 5,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 3H), 4,25 (dd, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,83 (m, 3H).

10 Etapa V: (4aR,6S,7S,8aS)-6,7-dibenciloxi-8-metileno-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxina



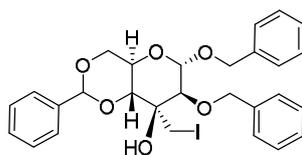
15 A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (2,080 g, 5,823 mmol) en THF (22,40 ml) a 0°C se le agrega *tert*-butoxido de potasio (5,38 ml de 1 M, 5,38 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos. A esta mezcla se le agrega por medio de jeringa una solución de (4aR,6S,7R,8aR)-6,7-dibenciloxi-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ona de la etapa IV (2 g, 4,479 mmol) en THF (22,40 ml). Se permite que enfríe la mezcla resultante a TA y se agita durante la noche. Al finalizar, una solución saturada de NH₄Cl acuoso se agrega y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente de 5-20% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (1,31 g, 66% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,23 (m, 13H), 5,68 (s, 1H), 5,46 (dt, J = 2,0, 1,2 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 15,1, 10,3 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 2H). LCMS: m/z = 467,4 (M+Na)⁺.

20 Etapa VI: (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-dibenciloxi-2-fenil-espiro[4a,6,7,8a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxina-8,2'-oxirano]



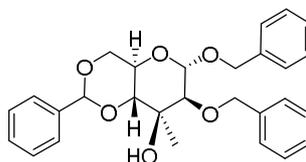
25 La (4aR,6S,7S,8aS)-6,7-dibenciloxi-8-metileno-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxina de la etapa V (1,23 g, 2,767 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (28 ml) y se añade m-CPBA (1,116 g, 4,981 mmol). La mezcla se agita a TA durante 3 horas. Otra carga de m-CPBA (1,116 g, 4,981 mmol) se agrega y la solución resultante se agita durante 3 días. Luego m-CPBA (272mg) se agrega nuevamente y la solución se agita durante la noche. Al finalizar, la mezcla se filtra sobre Celite y se añade una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrae 3 veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El resto en bruto obtenido se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente de 5-20% EtOAc: Hex. Las fracciones deseadas se combinan y el concentrado *in vacuo*. Luego una segunda purificación se realiza usando 5-15% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (396 mg, 31% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 - 7,19 (m, 15H), 5,60 (s, 1H), 5,01 - 4,88 (m, 2H), 4,75 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 4,04 (td, J = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H). LCMS: m/z = 483,1 (M+Na)⁺.

30 Etapa VII: (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-dibenciloxi-8-(yodometil)-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahidro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol



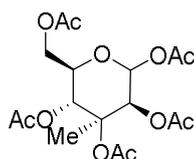
5 I₂ (393 mg, 1,55 mmol) se agrega a una solución de PPh₃ (404 mg, 1,55 mmol) en CH₂Cl₂ (5,9 ml) y la mezcla se agita a TA durante 5 minutos, en cuyo punto una solución de (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-dibenciloxi-2-fenil-espiro[4a,6,7,8a-tetrahydro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxina-8,2'-oxirano] de la etapa VI (396 mg, 0,8599 mmol) en CH₂Cl₂ (4,887 ml) se agrega. La solución resultante se agita durante 5 horas. Al finalizar, la reacción se apaga con una solución acuosa 10% de NaHSO₃ y la mezcla se agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla resultante se diluye con éter y las capas se separan. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra *in vacuo*. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando 0-20% EtOAc: Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (204 mg, 40% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,28 (m, 15H), 5,54 (s, 1H), 4,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 2H), 4,54 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 3H), 3,88 - 3,68 (m, 3H), 3,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

15 Etapa VIII: (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-dibenciloxi-8-metil-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahydro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol



20 A una solución de (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-dibenciloxi-8-(yodometil)-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahydro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol de la etapa VII (204 mg, 0,3467 mmol) en tolueno (6,932 ml) se le agrega hidruro de tributilestaño (15 mg, 140 µl, 0,520 mmol) y AIBN (3,4 mg, 0,021 mmol). La solución resultante se agita a 90°C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El resto se purifica por cromatografía instantánea usando 0-30% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (121mg, 75% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 13H), 5,56 (s, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 4,80 - 4,55 (m, 3H), 4,49 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 1,51 (s, 3H). LCMS: m/z = 463,4 (M+H)⁺

25 Etapa IX: Acetato de [(2R,3R,4S,5S)-3,4,5,6-tetraacetoxi-4-metil-tetrahidropiran-2-il]metilo



30 El (4aR,6S,7S,8S,8aR)-6,7-dibenciloxi-8-metil-2-fenil-4a,6,7,8a-tetrahydro-4H-pirano[3,2-d][1,3]dioxin-8-ol de la etapa VIII (151 mg, 0,3265 mmol) se disuelve en MeOH (3,265 ml) y la mezcla se desgasifica con nitrógeno. Pd/C, húmedo, Degussa (139 mg, 0,131 mmol) se agrega a la mezcla, que luego se agita a TA bajo 1 atm de H₂ durante 6 días. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite y se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂. La solución se concentra *in vacuo*.

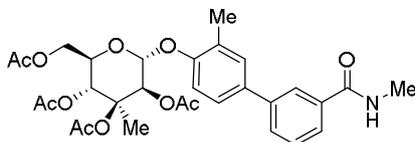
35 La mezcla de productos en bruto (mezcla de los compuestos completamente desprotegidos y mono-benzilados) a continuación se agita en piridina (5 ml) con anhídrido acético (2,5 ml, 26,50 mmol) a TA durante 18 horas. (7,9 mg, 0,065 mmol) DMAP se agrega y la mezcla de reacción se agita 2 horas, luego piridina (1 ml), y anhídrido acético (0,5 ml, 5,30 mmol) y (7,9 mg, 0,065 mmol) DMAP se agregan y la reacción se agita durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y coevapora con benceno 3 veces. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente de 0-50% EtOAc: Hex. Una segunda purificación es necesaria, usando en este momento 10-30% EtOAc: Hex.

40 El producto obtenido se disuelve en MeOH (1,658 ml) y la mezcla se desgasifica con nitrógeno durante varios minutos, en cuyo punto Pd/C, húmedo, Degussa (52,93 mg, 0,04974 mmol) se agrega y la mezcla se agita durante el fin de semana bajo 1 atm de H₂. La mezcla se filtra sobre Celite y se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentra *in vacuo* y el producto se disuelve en piridina (5 ml) y Ac₂O (2,5 ml, 26,50 mmol) se agrega. La mezcla se agita a TA durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y coevapora con benceno. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando 0-50% EtOAc: Hex como gradiente para

proporcionar el compuesto del título (37 mg, 13% de rendimiento global). LCMS: $m/z = 427,3$ (M+Na)⁺.

Etapa X: [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-4-metil-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metil acetato

5



A una solución de acetato de [(2R,3R,4S,5S)-3,4,5,6-tetraacetoxi-4-metil-tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa IX (37,0 mg, 0,0915 mmol) y producto intermedio A2 (44,2 mg, 0,1830 mmol) en 1,2-dicloroetano (523,2 μ l) a 0°C en un vial de microondas se le agrega BF₃·OEt₂ (34,8 μ l, 0,275 mmol) gota a gota. Se permite que la mezcla enfríe a TA y luego enfríe a a 40°C y se agita durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría a TA y la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía instantánea usando un gradiente de 40-90% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (27mg, 50% de rendimiento). LCMS: $m/z = 586,4$ (M+H)⁺

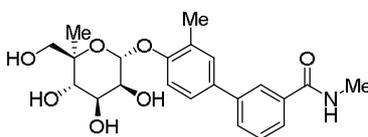
15 Etapa XI: ejemplo 25

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-4-metil -6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa X (27 mg, 0,0461 mmol) en metanol seco (461 μ l) a TA se le agrega una solución de NaOMe 25% en p/v en MeOH (9,964 μ l, 0,04611 mmol). La mezcla resultante se agita 2 horas. LCMS indica que la reacción se completa. Al finalizar la mezcla se carga sobre un SPE, cartucho SXC (1g). La columna se enjuaga con MeOH por el equivalente de 4 CV. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto deseado en bruto. Finalmente, el producto se presenta para purificación de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 66% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,0, 5,0, 1,6 Hz, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,63 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,32 (s, 4H), 1,50 (s, 3H). LCMS: $m/z = 418,31$ (M+H)⁺

25

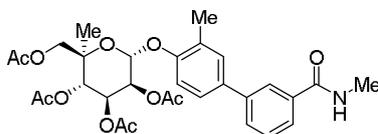
Preparación de ejemplo 26

30 N-metil-3-[3-metil-4-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



Etapa I: Acetato de [(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-2-metil-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo

35



A una solución de producto intermedio M7 (123 mg, 0,304 mmol) y producto intermedio A2 (147 mg, 0,608 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,73 ml) a 0°C se le agrega BF₃·OEt₂ (116 μ l, 0,913 mmol) gota a gota. La mezcla se permite que enfríe a TA y luego se calienta a 40°C y se agita durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría a TA y se carga directamente en una columna de cromatografía instantánea. La purificación se realiza usando un gradiente de 20-80% EtOAc: Hex. Las fracciones mezcladas se recogen y purifican nuevamente por cromatografía instantánea usando un gradiente de 30-70% EtOAc: Hex. El producto en bruto recogido de la primera y segunda purificaciones se combinan para proporcionar el compuesto del título deseado (150 mg, 84% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,68 - 5,66 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 2,8, 2,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 586,7$ (M+H)⁺

45

Etapa II: ejemplo 26

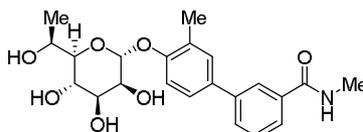
50

A una solución agitada de acetato de [(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi -2-metil-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo (150 mg, 0,2561 mmol) en metanol seco (2,561 ml) a TA se le agrega una solución de metóxido de sodio en metanol 25% en p/v (55,34 μ l, 0,2561 mmol). La mezcla resultante se

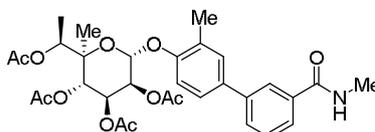
agita 2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluye con MeOH mínimo y se carga sobre un SPE, cartucho SXC (1g). La columna se enjuaga con MeOH por el equivalente de 4 CV. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 71% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,52 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). LC-MS: m/z = 418,3 (M+H)⁺

Preparación de ejemplo 27

10 N-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[(1S)-1-hidroxi-etil]tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



15 Etapa 1: [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxietil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato



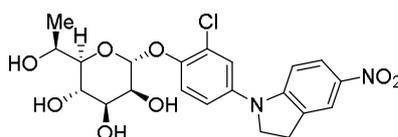
20 A una solución de producto intermedio M5 (96,0 mg, 0,237 mmol) y producto intermedio A2 (115 mg, 0,475 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,4 ml) a 0°C se le agrega BF₃·OEt₂ (90,3 μl, 0,712 mmol) gota a gota. La mezcla se permite que enfrié a TA y luego se calienta a 40°C. La solución resultante se agita durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría a TA y se carga directamente en una columna de cromatografía instantánea. La purificación se realiza usando un gradiente de 30-100% EtOAc: Hex. Una segunda cromatografía instantánea se realiza, este tiempo usando un 30-70% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 47% de rendimiento). LC-MS: m/z = 586,6 (M+H)⁺

Etapa II: ejemplo 27

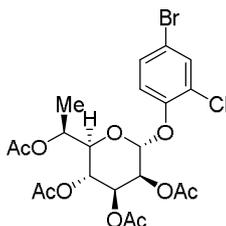
30 A una solución agitada de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxietil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa I (66 mg, 0,113 mmol) en metanol seco (1,2 ml) a TA se le agrega una solución de NaOMe en MeOH 25% en p/v (24,35 μl, 0,1127 mmol). La mezcla resultante se agita 1 hora. Al finalizar la mezcla se concentra y se carga sobre un SPE, cartucho SXC (1g). La columna se enjuaga con MeOH por el equivalente de 4 CV. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto que se liofiliza en una mezcla de MeOH y agua (41 mg, 82% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J = 7,9, 5,0, 1,3 Hz, 2H), 7,47 (td, J = 8,5, 8,1, 6,1 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z = 418,5 (M+H)⁺

Preparación de ejemplo 28

40 (2R,3S,4S,5S,6R)-2-[2-cloro-4-(5-nitroindolin-1-il)fenoxi]-6-[(1S)-1-hidroxi-etil]tetrahidropiran-3,4,5-triol

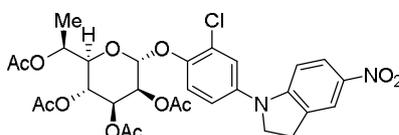


45 Etapa I: [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxietil]-6-(4-bromo-2-cloro-fenoxi)tetrahidropiran-4-il] acetato



5 A una solución de producto intermedio M5 (100 mg, 0,250 mmol) y 4-bromo-2-cloro-fenol (101 mg, 0,490 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) a 0°C se le agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (97 μl , 0,76 mmol) gota a gota. La mezcla se permite que enfríe a TA y luego se calienta a 40°C . La solución resultante se agita durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría a TA y se carga directamente en una columna de cromatografía instantánea. La purificación se realiza usando un gradiente de 0-40% EtOAc/Hex para proporcionar el producto del título (95 mg, 0,17 mmol, 69,60%). LC-MS: $m/z = 575,43$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

10 Etapa II:



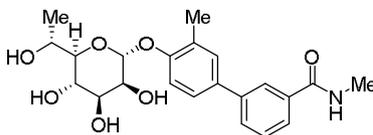
15 Un vial de microondas se carga con [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2- [(1S)-1-acetoxietil]-6-(4-bromo-2-cloro-fenoxi)tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa I (82,0 mg, 0,150 mmol), 5-nitroindolina (12,0 mg, 0,072 mmol), Cs_2CO_3 (48,0 mg, 0,15 mmol), X-Phos (2,0 mg, 0,0042 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (0,55 mg, 0,00060 mmol). El tolueno (1,2 ml) se agrega, y el vial se desgasifica (casa de vacío luego N_2), se tapa y se presenta a microondas durante 15 min a 100°C . La mezcla de reacción se diluye con EtOAc se pasa en un cartucho de sílice 500 mg y eluye con EtOAc. La mezcla residual se concentra bajo presión reducida y se usa como es para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa III: ejemplo 28

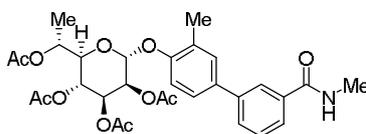
25 A una solución agitada de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2- [(1S)-1-acetoxietil]-6-[2-cloro-4-(5-nitroindolin-1-il)fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa II (0,15 mmol) en MeOH seco (2 ml) a TA se le agrega NaOMe (150 μl de 0,5 M, 0,0740 mmol). La mezcla resultante se agita durante 4 horas a TA. Al finalizar la mezcla se concentra y se carga sobre una resina de intercambio de catión (SXC, cartucho, 1g). La columna se enjuaga con metanol por el equivalente de 4 CV. La mezcla se purifica usando HPLC de fase inversa. Las fracciones combinadas que contienen el material deseado se liofilizan para proporcionar el compuesto del título (47mg, 82% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 1H), 7,49 - 7,18 (m, 3H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 2H), 3,92 (dd, $J = 20,5, 11,3$ Hz, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LC-MS: $m/z = 467,35$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

30 Preparación de ejemplo 29

35 N-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



40 Etapa I: (2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1R)-1-acetoxietil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato



45 A una solución de producto intermedio M6 (145 mg, 0,359 mmol) y producto intermedio A2 (173 mg, 0,717 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,050 ml) a 0°C en un vial de microondas se le agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 136 μl , 1,08 mmol) gota a gota. La

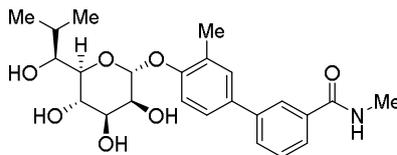
mezcla se permite que enfríe a TA, y luego se agita durante la noche a 40°C. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría a TA y se carga directamente sobre una columna de cromatografía instantánea. La purificación se realiza usando un gradiente de 30-100% EtOAc: Hex. Las fracciones mezcladas se recogen y purifican nuevamente por cromatografía instantánea usando un gradiente de 50-85% EtOAc: Hex. El producto en bruto recogido de la primera y segunda purificaciones se combinan para proporcionar el compuesto deseado (210 mg, 67% de rendimiento). LC-MS: m/z = 586,7 (M+H)⁺

Etapa II: ejemplo 29

A una solución agitada de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1R)-1-acetoxietil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa I (141 mg, 0,241 mmol) en MeOH seco (2,5 ml) a TA se le agrega una solución de NaOMe en MeOH 25% en p/v (52 µl, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agita 1 hora a TA. Al finalizar, la mezcla se concentra y el producto en bruto se carga en metanol mínimo sobre un SPE, cartucho SXC (1g). La columna se enjuaga con MeOH por el equivalente de 4 CV. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto en bruto que se presenta por HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se combinan y liofilizan directamente para proporcionar el compuesto del título (38,9 mg, 36% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J = 7,9, 5,1, 1,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (qd, J = 6,5, 4,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 9,3, 3,4 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z = 418,2 (M+H)⁺

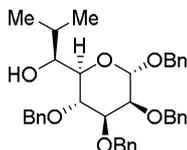
Preparación de ejemplo 30

N-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[(1S)-1-hidroxi-2-metil-propil]tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



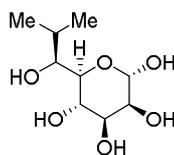
Etapa I: (1S)-2-metil-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]propan-1-ol

A una solución de (2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]metanol (Daragics, K.; Fügedi, P. *Tet. Lett.*, 2009, 50, 2914-2916) (1,500 g, 2,774 mmol), DMSO (8,159 ml), y NEt₃ (1,93 ml, 13,9 mmol) en CH₂Cl₂ (8,2 ml) a 0°C se le agrega complejo de SO₃.piridina (2,208 g, 13,87 mmol) en 3 porciones. La reacción se agita durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua, bisulfato de potasio acuoso 10%, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra *in vacuo*. El resto se coevapora dos veces con benceno para proporcionar aldehído en bruto que se usa sin purificación adicional.



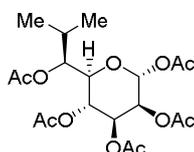
Bromo-isopropil-magnesio (957 µl of 2,9 M, 2,77 mmol) se agrega a una solución de (2S,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-carbaldehído (747 mg, 1,39 mmol) en THF (7,0 ml) a 0°C. La solución se agita durante 15 min y el baño de hielo se elimina y la mezcla se agita durante 15 min a TA. Al finalizar, la mezcla se apaga con un NH₄Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrae nuevamente 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente de 0-50% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (407mg, 50% de rendimiento durante 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl) δ 7,26 (s, 20H), 5,00 - 4,87 (m, 2H), 4,79 - 4,59 (m, 6H), 4,42 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 10,7, 8,8 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,92 (dt, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS: m/z = 605,0 (M+Na)⁺.

Etapa II: (3S,4S,5S,6R)-6-[(1S)-1-hidroxi-2-metil-propil]tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol



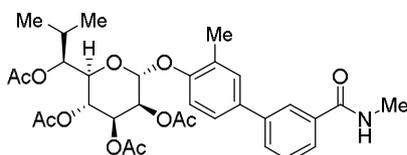
5 El (1S)-2-metil-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]propan-1-ol de la etapa I (407 mg, 0,698 mmol) se disuelve en MeOH (7,2 ml) y la mezcla se desgasifica con nitrógeno. Pd/C, húmedo, Degussa (446 mg, 0,419 mmol) se agrega a la mezcla, que luego se agita a TA bajo 1 atm de H₂ durante la noche. Al día siguiente, el H₂ se rellena y se añade AcOH (159 µl, 2,794 mmol). La reacción se agita durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite, se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂ y el filtrado se concentra *in vacuo*. El resto se disuelve en EtOH (6,983 ml) y AcOH (159 µl, 2,79 mmol) y la mezcla se desgasifica con nitrógeno. Pd(OH)₂ (294 mg, 0,419 mmol) se agrega a la mezcla, que luego se agita a TA durante 2 días bajo 1 atm de H₂. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite, se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que se usa como en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 245,2 (M+Na)⁺.

10 Etapa III: [(3S,4S,5R,6R)-2,3,5-triacetoxi-6-[(1S)-1-acetoxi-2-metil-propil]tetrahidropiran-4-il] acetato



15 El (3S,4S,5S,6R)-6-[(1S)-1-hidroxi-2-metil-propil]tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol de la etapa II (155 mg, 0,698 mmol) se disuelve en piridina (10 ml) y se añade Ac₂O (5,0 ml, 53 mmol). La mezcla se agita a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y coevapora con benceno 3 veces. La purificación del producto en bruto se realiza por cromatografía instantánea usando un gradiente de 0-50% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (35,7 mg, 11% de rendimiento). LC-MS: m/z = 455,3 (M+Na)⁺.

20 Etapa IV: [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxi-2-metil-propil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato



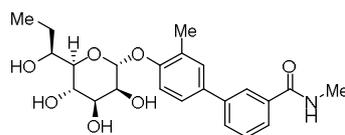
25 A una solución de [(3S,4S,5R,6R)-2,3,5-triacetoxi-6-[(1S)-1-acetoxi-2-metil-propil]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa III (35,7 mg, 0,0826 mmol) y producto intermedio A2 (39,8 mg, 0,165 mmol) en 1,2-dicloroetano (505 µl) a 0°C se le agrega BF₃·OEt₂ (31,4 µl, 0,248 mmol) gota a gota. La mezcla se permite que enfríe a TA y luego se enfría a 40°C y se agitó durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y purifica directamente por cromatografía instantánea usando un gradiente de 40-100% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título (29,3mg, 58% de rendimiento). LC-MS: m/z = 614,4 (M+H)⁺.

30 Etapa V: ejemplo 30

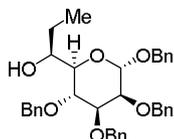
35 A una solución agitada de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxi -2-metil-propil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa IV (29,3 mg, 0,04775 mmol) en MeOH seco (500,2 µl) a TA se le agrega una solución de NaOMe en MeOH 25% en p/v (10,3 µl, 0,0478 mmol). La mezcla resultante se agita 2 horas a TA. Al finalizar la mezcla se diluye en MeOH mínimo y se carga sobre un SPE, cartucho SXC (1g). La columna se enjuaga con MeOH por el equivalente de 4 CV. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto en bruto que se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (10,8 mg, 51% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J = 7,1, 4,0, 1,2 Hz, 2H), 7,56 - 7,37 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 2H), 3,58 (dt, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,84 - 1,64 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS: m/z = 446,0 (M+H)⁺.

40 **Preparación de ejemplo 31**

45 N-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[(1S)-1-hidroxi-propil]tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



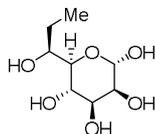
Etapa I: (S)-1-((2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetraquis(benciloxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol



5
A una solución de (2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]metanol (Daragics, K.; Fügedi, P. *Tet. Lett.*, 2009, 50, 2914-2916) (1,500 g, 2,774 mmol), DMSO (8,159 ml), y NEt₃ (1,93 ml, 13,9 mmol) en CH₂Cl₂ (8,15 ml) a 0°C se le agrega complejo SO₃.piridina (2,208 g, 13,87 mmol) en 3 porciones. La reacción se agita durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua, bisulfato de potasio acuoso 10%, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. El orgánico se seca sobre MgSO₄ y concentra *in vacuo*. El resto se coevapora dos veces con benceno para proporcionar aldehído en bruto que se usa sin purificación adicional.

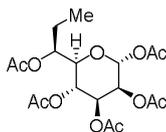
15 EtMgBr (924,7 µl de 3M en Et₂O, 2,774 mmol) se agrega a una solución de (2S,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-carbaldehído (747 mg, 1,39 mmol) en THF (6,9 ml) a 0°C. Se permite la agitación de la mezcla de reacción durante 15 minutos en esa temperatura y luego el baño de hielo se elimina. Se permite la agitación de la mezcla a TA durante otros 15 minutos. Al finalizar, la mezcla se apaga con NH₄Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrae nuevamente 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El producto en bruto se purifica por cromatografía instantánea usando un gradiente de 0-50% EtOAc: Hex para proporcionar el compuesto del título. (633 mg, 80% de rendimiento durante 2 etapas). LC-MS: m/z = 591,5 (M+Na)⁺.

Etapa II: (3S,4S,5S,6R)-6-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol



25 El (1S)-1-[(2R,3S,4S,5S,6S)-3,4,5,6-tetrabenciloxitetrahidropiran-2-il]propan-1-ol (633 mg, 1,113 mmol) se disuelve en MeOH (11,13 ml) y la mezcla se desgasifica con nitrógeno. Pd en C, 10% p/p, húmedo, Degussa (710,7 mg, 0,6678 mmol) se agrega luego a la mezcla. Se permite la agitación de la mezcla de reacción a TA bajo 1 atm de H₂. Después de 1 día, el H₂ se rellena, AcOH (253 µl, 4,45 mmol) se agrega y la reacción se agita durante el fin de semana. La mezcla se filtra sobre Celite, se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂ y el filtrado se concentra *in vacuo*. Esta mezcla en bruto es la disuelta en EtOH (11 ml) y AcOH (253 µl, 4,45 mmol) y la mezcla se desgasifica con nitrógeno. El hidróxido de paladio 10% p/p (313 mg, 0,445 mmol) se agrega a la mezcla. La solución luego se agita a TA bajo 1 atm de H₂ durante 2 días. En este punto, la mezcla de reacción se filtra sobre Celite, se enjuaga con MeOH y CH₂Cl₂ y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto en bruto se usa como tal en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 231,2 (M+Na)⁺.

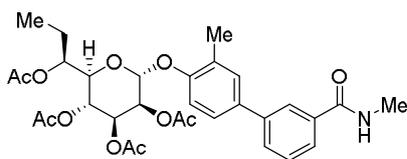
Etapa III: [(3S,4S,5R,6R)-2,3,5-triacetoxi-6-[(1S)-1-acetoxipropil]tetrahidropiran-4-il] acetato



40 El (3S,4S,5S,6R)-6-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidropiran-2,3,4,5-tetrol de la etapa II (231 mg, 1,11 mmol) se disuelve en piridina (10 ml) y se añade Ac₂O (5,0 ml, 53,0 mmol). La mezcla se agita a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción luego se concentra *in vacuo* y se coevapora con benceno. La purificación usando cromatografía instantánea se realiza usando un gradiente de 0-50% EtOAc: Hex. El compuesto del título se obtiene y se usa como tal en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 441,2 (M+Na)⁺.

Etapa IV: [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxipropil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxil]tetrahidropiran-4-il] acetato

50



A una solución de [(3S,4S,5R,6R)-2,3,5-triacetoxi-6-[(1S)-1-acetoxipropil]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa III (51,4 mg, 0,123 mmol) y producto intermedio A2 (59,31mg, 0,246 mmol) en 1,2-dicloroetano (730 μ l) a 0°C se le agrega BF₃.OEt₂ (46,7 μ l, 0,369 mmol) gota a gota. La mezcla se permite que enfríe a TA y se calienta luego hasta 40°C y se agitó durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfría hasta TA y purifica directamente por cromatografía instantánea usando un gradiente de 40-100% EtOAc: Hex. El compuesto del título se obtiene y se puede usar como tal en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 622,4 (M+Na)⁺.

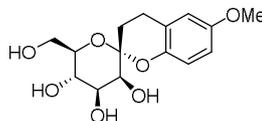
10 Etapa V: ejemplo 31

A una solución agitada de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,5-diacetoxi-2-[(1S)-1-acetoxipropil]-6-[2-metil-4-[3-(metilcarbamoil)fenil]fenoxi]tetrahidropiran-4-il] acetato de la etapa IV (47,7 mg, 0,07955 mmol) en MeOH seco (814 μ l) a TA se le agrega una solución de NaOMe en MeOH 25% en p/v (17,19 μ l, 0,07955 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluye en MeOH mínimo y se carga sobre un SPE, cartucho SXC (1g). La columna se enjuaga con MeOH por el equivalente de 4 CV. El filtrado se concentra *in vacuo* para proporcionar el producto en bruto que se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (15,5mg, 3% de rendimiento durante 4 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,56 (dt, J = 13,5, 7,5 Hz, 1H), 1,35 (tq, J = 14,5, 7,3 Hz, 1H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

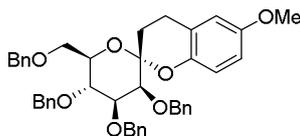
LC-MS: m/z = 432,1 (M+H)⁺.

25 **Preparación de ejemplo de referencia 32**

(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-metoxi-espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-trioil



30 Etapa I: (2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tribenciloxi-6'-(benciloximetil)-6-metoxi-espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]



35 A una solución fría (0°C) de producto intermedio M9 (87 mg, 0,143 mmol) y 4-metoxifenol (53,0 mg, 0,430 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le agrega BF₃.OEt₂ (18,0 μ l, 0,142 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0°C, la mezcla de reacción se diluye con H₂O y CH₂Cl₂ (3 ml cada uno). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y se purifican por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 20%) en Hex, proporcionando el compuesto del título (43 mg, 45% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco.

40 Etapa II: ejemplo 32

45 El Pd(OH)₂ (16,5 mg, 0,0024 mmol) se carga en un recipiente de presión mojado con N₂. MeOH se agrega (1 ml), seguido por una solución de (2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tribenciloxi-6'-(benciloximetil)-6-metoxi-espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran] de la etapa I (43 mg, 0,064 mmol) en MeOH (2 ml) y EtOAc (2 ml). El AcOH (15,0 μ l, 0,264 mmol) se agrega, el recipiente de presión se purga con H₂ (3x), y a continuación se agita durante la noche bajo 45 psi H₂. La mezcla de reacción se filtra sobre celite, y el catalizador se enjuaga con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y coevaporan con benceno para proporcionar producto en bruto, que se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g) usando un gradiente de MeOH (0 hasta 20%) en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del título (12 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,74 - 6,60 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 7H), 3,52 (ddd, J = 9,9, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 16,6, 12,9, 6,2 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 16,4, 5,8, 2,2 Hz, 1H), 2,35 (ddd, J = 13,6, 6,2,

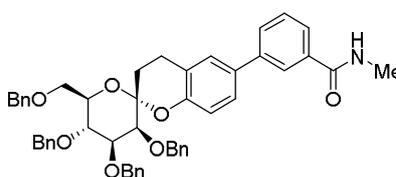
2,4 Hz, 1H), 1,71 (td, J = 13,2, 6,0 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 312,32, encontrado 335,29 (M+Na)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 33

5 N-metil-3-[(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]benzamida



10 Etapa I: N-metil-3-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tribenciloxi-6'-(benciloximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]benzamida



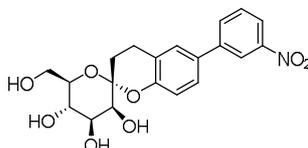
15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 32 usando producto intermedio M9 (116 mg, 0,19 mmol) y producto intermedio A1 (138 mg, 0,610 mmol) en THF (2,7 ml). Después de 1h a 0°C, otro equivalente de BF₃.OEt₂ se agrega y la agitación se prolonga durante 1,5 h a 0°C y 2,5h a TA. La purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 20%) en CH₂Cl₂ proporcionó el título (18 mg, 12% de rendimiento) como una goma incolora.

20 Etapa II: ejemplo 33

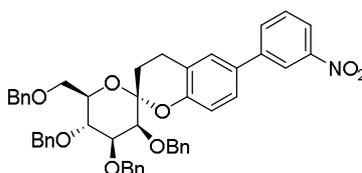
Usando N-metil-3-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tribenciloxi-6'-(benciloximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]benzamida de la etapa I (23 mg, 0,030 mmol). La purificación del producto en bruto por cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice (10x20 cm, 1 mm de espesor) usando MeOH 20% en CH₂Cl₂ como eluyente. El material final se disuelve en mezcla H₂O/MeCN (MeCN 20%), se filtra y liofiliza para proporcionar el compuesto del título (8,9 mg, 69% de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 6,96 - 6,83 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,58 (ddd, J = 9,9, 4,2, 3,1 Hz, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,76 (ddd, J = 15,8, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 13,5, 6,0, 2,4 Hz, 1H), 1,79 (td, J = 13,3, 5,9 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 415,44, encontrado 416,39 (M+1)⁺

Preparación de ejemplo de referencia 34

35 (2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-(3-nitrofenil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-trioil



Etapa I: (2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tribenciloxi-6'-(benciloximetil)-6-(3-nitrofenil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]



40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 32 usando producto intermedio M9 (307 mg, 0,50 mmol) y 4-(3-nitrofenil)fenol (326 mg, 1,52 mmol) como materiales de partida y 45 minutos de tiempo de reacción. La purificación por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (25 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 30%) en Hex luego una segunda purificación en un cartucho de

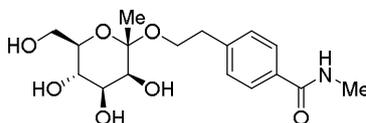
silice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 10%) en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título (87 mg, 23% de rendimiento) como un sólido espumoso color blanco apagado.

Etapa II: ejemplo 34

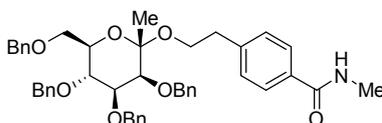
5 A una solución agitada fría (-78°C) (2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tribenciloxi-6'- (benciloximetil)-6-(3-nitrofenil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran] de la etapa I (85 mg, 0,11 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilbenzo (166 mg, 1,12 mmol) en CH₂Cl₂ (6,8 ml) se le agrega una solución de BCl₃ en CH₂Cl₂ (1,10 ml de 1,0 M, 1,11 mmol).
 10 Después de agitar durante 2 h a -78°C, la mezcla de reacción se apaga con MeOH (6,8 ml), se enfría a TA, se concentra y purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) usando un gradiente de MeOH (0 hasta 20%) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD+DMSO-D₆) δ 8,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 8,2, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 7,8, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H),
 15 3,81 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 3H), 3,57 (dt, J = 9,9, 3,7 Hz, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,79 (ddd, J = 16,3, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 13,7, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 1,80 (td, J = 13,1, 5,8 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 403,1267, encontrado 404,23 (M+H)⁺

Preparación de ejemplo 35

20 N-metil-4-(2-(((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)benzamida



25 Etapa I: N-metil-4-(2-(((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)benzamida

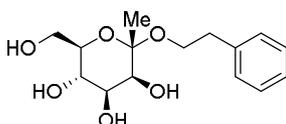


30 A una solución agitada de (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-ol (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *Tetrahedron* 2001, 57,4297-4309) (309 mg, 0,558 mmol) y 4-(2-hidroxietil)-N-metil-benzamida (100 mg, 0,558 mmol) en CH₂Cl₂ (4,6 ml) se le agrega trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (20,0 µl, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante 16 h. La mezcla resultante se apaga con NEt₃ (39,0 µl, 0,279 mmol), se agita durante 20 min, se concentra y purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) eluyendo con EtOAc (0% hasta 100%, en 10 CV) en Hex para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 0,2521 mmol, 45%) como una goma. LC-MS: m/z = 716,66 (M+H)⁺.
 35

Etapa II: ejemplo 35

40 A una solución agitada de N-metil-4-(2-(((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)benzamida de la etapa I (190 mg, 0,265 mmol) en MeOH (1,9 ml) y EtOAc (1,9 ml) se le agrega Pd/C 20% húmedo (40,0 mg, 0,376 mmol). La mezcla de reacción se agita 16 h bajo una atmósfera de H₂ (1 atm). El catalizador se filtra completamente y se lava con MeOH/CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentran y se purifican por cromatografía instantánea (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 60% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 3,57 (dd, J = 11,7, 5,9 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 9,7 Hz, 1H),
 45 3,08 (ddd, J = 10,0, 6,0, 2,4 Hz, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 5H), 1,32 (s, 3H). LC-MS: m/z = 356,0 (M+H)⁺.

Preparación de ejemplo 36

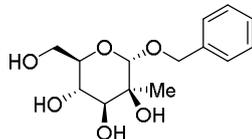


50 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para ejemplo 35 pero usando 2-feniletanol en la etapa I. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32 - 7,07 (m, 5H), 3,87 - 3,54 (m, 5H), 3,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,19 (dddd, J = 9,8, 6,0, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 3H). LC-MS: m/z = 299,3 (M+H)⁺.
 55

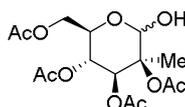
Preparación de ejemplo 37

(2S,3S,4S,5S,6R)-2-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

5

Etapa I: (3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-hidroxi-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

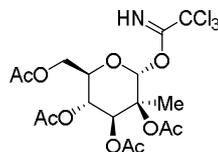
10



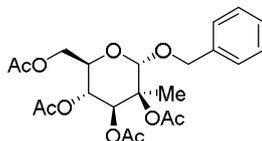
A una solución fría (0°C) de producto intermedio M4 (505 mg, 1,25 mmol) en THF (7 ml) se le agrega una solución de NH₃ en MeOH (3,60 ml de 7 M, 25,2 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 h a 0°C, se concentra y se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (25 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 60%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (273 mg, 60% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 9,9, 3,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Etapa II: (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2,2,2-tricloro-1-iminoetoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

A una solución fría (0°C) de triacetato de (3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-hidroxi-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (273 mg, 0,754 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml) se le agrega 2,2,2-tricloroacetoniitrilo (765 µl, 7,54 mmol) seguido por DBU (12,0 µl, 0,0754 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 0°C a continuación 2h a TA. La mezcla resultante se concentra y purifica en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (25 g) usando un gradiente de EtOAc (0 hasta 50%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (278 mg, 73% de rendimiento) como una goma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,59 (s, 3H).

Etapa III: Triacetato de (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(benciloxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

35



A una solución agitada fría (-20°C) de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2,2,2-tricloro-1-iminoetoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa II (111 mg, 0,219 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se le agregan malla molecular en polvo 4Å (110 mg) y fenilmetanol (23,7 mg, 0,219 mmol) bajo atmósfera N₂ y la mezcla se agita durante 10 min. TMSOTf (9,0 µl, 0,23 eq.) se agrega luego y la mezcla resultante se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se apaga con NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra *in vacuo*. El resto se purifica en cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g) usando EtOAc (10% hasta 50%) en Hex como eluyente para proporcionar el compuesto del título (45,0 mg, 50%) como un aceite incoloro

Etapa IV: ejemplo 37

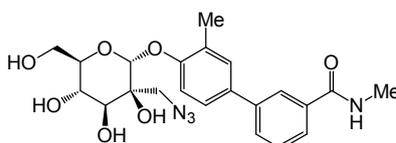
A una solución fría (0°C) de (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(benciloxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato de la etapa II (45,0 mg, 0,110 mmol) en MeOH (1 ml) se le agrega, NaOMe (110 ml, 0,5 M, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se enfría a TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con resinaTM DOWEX 50WX4-400 hasta que el pH alcanza 4-5, se filtra, y concentra. El resto se purifica por cartucho BiotageTM

50

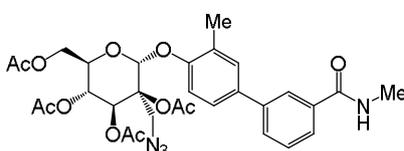
SNAP C18 (10 g) eluyendo con CH₃CN (20-30%) en agua para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 - 7,22 (m, 5H), 4,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,48 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11,7, 5,4 Hz, 1H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,56 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H).

Preparación de ejemplo 38

3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-(azidometil)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-3-metil-fenil]-N-metil-benzamida



Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-(azidometil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



A una suspensión de producto intermedio M14 (850 mg, 1,90 mmol) y producto intermedio A2 (737 mg, 3,10 mmol) en 1,2-dicloroetano (13,0 ml) a 0°C se le agrega BF₃.Et₂O (725 uL, 5,70 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agita a 40°C durante 16 h, se enfría a 3°C y se apaga con 2 ml de NaHCO₃ acuoso saturado mientras se agita. La suspensión resultante se filtra y la fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y concentra. La purificación en cartucho de gel de sílice Isco CombiFlash® (40 g) eluyendo con EtOAc (40-100%) en Hex (15 CV) proporcionó el compuesto del título (192 mg, 16%) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 627,5 (M+H)⁺.

Etapa II: ejemplo 38

A una solución agitada de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-(azidometil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (200 mg, 0,32 mmol) en MeOH seco (5,0 ml) a TA se le agrega una solución de NaOMe en MeOH (36 µl de 0,50 M, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 h, neutraliza por la adición de resina Ambilite IR-120 hasta que la mezcla de reacción alcanza pH 4. La mezcla resultante se filtra, concentra y purifica en cartucho de gel de sílice Isco CombiFlash® (12 g) eluyendo con MeOH (0-10%) en CH₂Cl₂ (15 CV) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 68%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J = 7,7, 6,0, 1,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,83 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,51 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). LC-MS: m/z = 459,3 (M+H)⁺.

Preparación de ejemplo 39 a 43

Los ejemplos 39 hasta 43 se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento general usando los productos intermedios M4 y A10 a A14 respectivamente. Los viales se cargan con los fenoles apropiados (1,2 eq. A9-A14). Una solución de producto intermedio M4 (100 mg, 0,247 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se agrega seguido por (100 µl, 0,789) se agrega a cada vial. El vial se tapa y la mezcla final se agita a 60°C durante la noche. La mezcla en bruto resultante se enfría a TA, se apaga por adición cuidadosa de 2 ml de solución NaHCO₃ acuosa saturada y se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (2x2 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran. El resto en bruto resultante se disuelve en MeOH (2 ml) y se trata con NaOMe en MeOH (500 µl de 0,5 M). La mezcla se agita durante 2 h a TA, se pasa a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado. Esto se lava MeOH (3 x 1 ml) y las fracciones combinadas se concentran. El resto finalmente se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto de los títulos.

EJEMPLO #	Nombre	¹ H-RMN	LCMS m/z (M+H) ⁺
39	3-[2-fluoro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 2H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,88 - 3,56 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).	422,62
40	3-[2-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,84 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 -	438,02

EJEMPLO #	Nombre	¹ H-RMN	LCMS m/z (M+H) ⁺
	3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	7,77 (m, 1H), 7,58 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,85 - 3,57 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).	
41	3-[2-metoxi-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,90 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 - 3,66 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	434,62
42	N-metil-3-[2-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).	418,59
43	N-metil-3-[2-(trifluorometil)-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,84 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	472,67

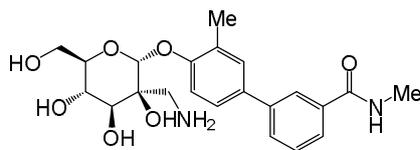
Preparación de ejemplo 44 a 47

5 Los ejemplos 44 y 45 se preparan usando producto intermedio M13, los ejemplos 46 y 47 usando producto intermedio M12 de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Los viales de microondas se cargan con el ácido fenil borónico apropiado (1,5 eq.), Cs₂CO₃ (3,0 eq.), y SiliaCat DPP-Pd (0,1 eq.). El producto intermedio M12 o M13 (45 mg, 1,0 eq.) se disuelve en MeCN (2 ml) y agrega a cada vial. Los viales se cubren y se exponen a microondas, 15 min a 100°C. La mezcla resultante se diluye con CH₂Cl₂:EtOAc (1:1) y pasa a través de un cartucho de gel de sílice bondelut 500 mg, eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc (1:1) (ca 5 ml total). Las fracciones resultantes se combinan y concentran. El resto se disuelve en MeOH (1 ml) y NaOMe en MeOH se agrega y la mezcla final se agita durante 2 h a TA. La mezcla resultante se pasa a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado, se lava con MeOH (3 x 1 ml). Los filtrados combinados se concentran y el resto se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar material deseado.

EJEMPLO #	Nombre	¹ H-RMN	LCMS m/z (M+H) ⁺
44	3-[4-cloro-3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,07 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,91 - 3,60 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).	439,28
45	4-[4-cloro-3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,91 - 3,60 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).	439,28
46	3-[2-cloro-3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,86 - 3,61 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).	438,58
47	4-[2-cloro-3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-metil-benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,86 - 3,60 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).	438,54

Preparación de ejemplo 48

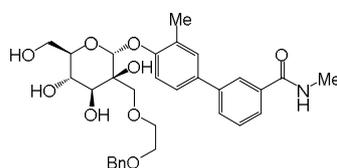
3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-(aminometil)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-3-metil-fenil]-N-metil-benzamida



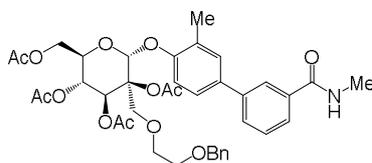
A una solución agitada del ejemplo 38 (35 mg, 0,076 mmol) en EtOH (700 μ l) y agua (700 μ l) se le agrega 10% Pd/C (4 mg, 0,033 mmol). La mezcla resultante se agita durante 16 horas bajo una atmósfera H_2 , se filtra sobre celite, se concentra y purifica en cartucho Isco CombiFlash® C18 (12 g) eluyendo con CH_3CN (5 hasta 50%) en agua para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 23%) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J = 7,2, 4,1, 1,2 Hz, 2H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 3H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,98 d, (J = 13,5 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LC-MS: m/z = 433,15 (M+H) $^+$.

Preparación de ejemplo 49

3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-(2-benciloxietoximetil)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-3-metil-fenil]-N-metil-benzamida



Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



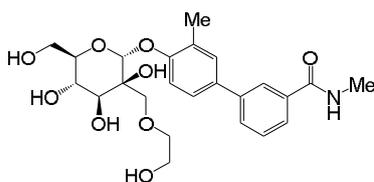
A una mezcla del producto intermedio M15 (450 mg, 0,820 mmol) y producto intermedio A2 (392 mg, 1,62 mmol) en dicloroetano (6,3 ml) se le agrega $BF_3 \cdot OEt_2$ (309 μ l, 2,43 mmol). La mezcla se agita a 40°C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a TA; se apaga por adición de 2 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La suspensión resultante se filtra y la fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y concentra. El resto se purifica en cartucho de gel de sílice Isco CombiFlash® (40 g) eluyendo con EtOAc (0-100%) en Hex (15 CV) para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 28%) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 758,2 (M+Na) $^+$.

Etapa II: ejemplo 49

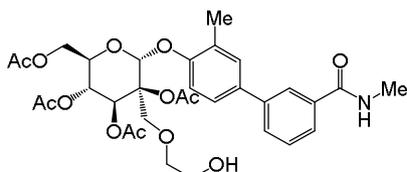
A una solución agitada de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (20 mg, 0,027 mmol) en MeOH seco (1,0 ml) a TA se le agrega una solución de MeONa en MeOH (3 μ l de 25% en p/p, 0,014 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 horas, se neutraliza por la adición de resina Ambilite IR-120 hasta que la mezcla de reacción alcanza pH 4. La mezcla resultante se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 86%) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,05 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,91 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 5H), 3,64 - 3,49 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). LC-MS: m/z = 658,11 (M+1) $^+$.

Preparación de ejemplo 50

N-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-3-(2-hidroxietoximetil)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



5 Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((2-(benciloxi)etoxi)metil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo



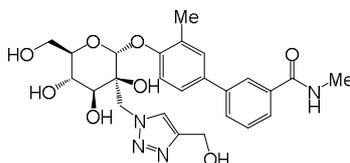
10 A una solución agitada de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((2-(benziloxi)etoxi)metil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo del ejemplo 49 Etapa I (150 mg, 0,200 mmol) en EtOH seco (3,8 ml) y AcOH (47 μ l, 0,82 mmol) se le agrega Pd(OH)₂ (20% húmedo, 57 mg, 0,082 mmol). La mezcla resultante se agita durante 16 horas bajo una atmósfera H₂, se filtra sobre celite y concentra para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 95%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 3,99 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

15 Etapa II: ejemplo 50

20 A una solución agitada de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-((2-(benziloxi)etoxi)metil)-2-((3-metil-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo de la etapa I (30 mg, 0,046 mmol) en MeOH seco (1,5 ml) a TA se le agrega una solución de NaOMe en MeOH (5 μ l de 25% en p/p, 0,023 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 horas, se neutraliza por la adición de resina Ambilite IR-120 hasta que la mezcla de reacción alcanza pH 4. La mezcla resultante se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 82%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (ddt, J = 8,1, 5,3, 1,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,73 - 3,58 (m, 4H), 3,58 - 3,33 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LC-MS: m/z = 478,3 (M+H)⁺.

25 **Preparación de ejemplo 51**

30 N-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[[4-(hidroximetil)triazol-1-il]metil]tetrahidropirano-2-il]oxi-fenil]benzamida

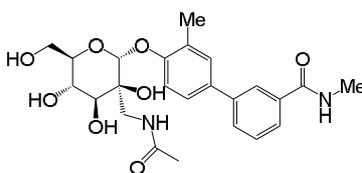


35 A una solución agitada del ejemplo 38 (25 mg, 0,054 mmol), ascorbato de sodio (29 mg, 0,16 mmol), prop-2-in-1-ol (174 μ l, 0,055 mmol) en NMP (235 μ l) se le agrega CuOAc (1,0 mg, 0,010 mmol). La mezcla resultante se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, se filtra y se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 54%) como un sólido blanco.

40 LC-MS: m/z = 515,16 (M+1).

45 **Preparación de ejemplo 52**

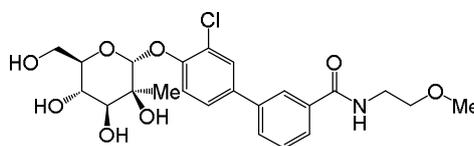
3-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3-(acetamidometil)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropirano-2-il]oxi-3-metil-fenil]-N-metil-benzamida



- 5 A una solución agitada del ejemplo 48 (70 mg, 0,16 mmol) en THF (1,6 ml) se le agrega NaOAc (1,6 ml de 50% en p/v, 9,8 mmol) y cloruro de acetilo (10,0 μ l, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a TA, se filtra, concentra y purifica usando HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 10%). LC-MS: m/z = 475,76 (M+1).

Preparación de ejemplo 53

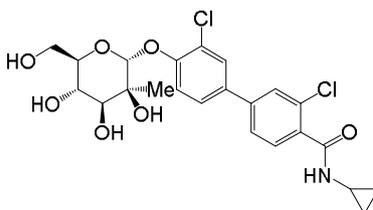
- 10 3-[3-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-(2-metoxietil)benzamida



- 15 A una mezcla desgasificada (N_2) del producto intermedio M11 (40 mg, 0,09261 mmol), $t\text{-Bu}_3\text{PH}^+\text{BF}_4^-$ (5,0 mg, 0,017 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,0 mg, 0,0186 mmol) en THF (300 μ l)/agua (300 μ l) se le agrega una solución de ácido [3-(2-metoxietilcarbamoyl)fenil]borónico (21,0 mg, 0,0942 mmol) en NMP (200 μ l). Se añade a continuación K_3PO_4 (39 mg, 0,1837 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 75°C durante 18 horas. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar los compuestos del título (8,5 mg, 18%) como un sólido blanco.
20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 3H), 7,54 (ddd, J = 25,0, 12,9, 5,4 Hz, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 6H), 3,57 (s, 4H), 3,38 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MS: m/z = 482,25 (M+H) $^+$.

Preparación de ejemplo 54

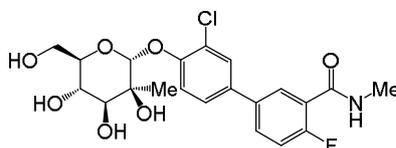
- 25 2-cloro-4-[3-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-ciclopropil-benzamida



- 30 A una mezcla del producto intermedio M11 (40,0 mg, 0,104 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,0 mg, 0,022 mmol) y [3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-fenil]sulfoniloxisodio (23,0 mg, 0,0449 mmol) en 500 μ l de MeTHF se le agrega ácido [3-cloro-4-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]borónico (200 μ l de 0,5 M, 0,100 mmol) y K_2CO_3 aq. (100 μ l de 4,5 M, 0,450 mmol). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 18 horas. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar los compuestos del título (3,0 mg, 5%) como un sólido blanco.
35 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 15,7, 5,1 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 3H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 2,78 (ddd, J = 11,1, 7,5, 4,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,77 - 0,68 (m, 2H), 0,58 - 0,50 (m, 2H). LC-MS: m/z = 499,15 (M+H) $^+$.

Preparación de ejemplo 55

- 40 5-[3-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-2-fluoro-N-metil-benzamida

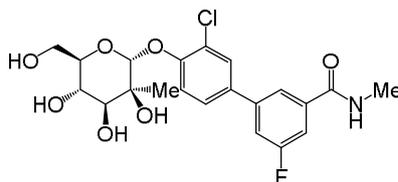


45

El ejemplo 55 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 54 usando ácido 4-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil]borónico como material de partida. La mezcla de reacción se agita 2h a 80°C. El compuesto del título se purifica por HPLC de fase inversa y aísla como un sólido blanco (2,4 mg, 6%). LC-MS: m/z = 456,22 (M+H)⁺.

5 Preparación de ejemplo 56

3-[3-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-5-fluoro-N-metil-benzamida



10

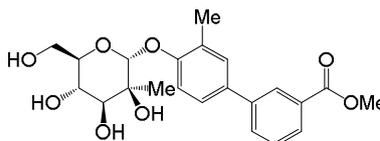
El ejemplo 56 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 54 usando ácido 3-fluoro-3-(metilcarbamoil)fenil]borónico como material de partida. La mezcla de reacción se agita 2h a 80°C. El compuesto del título se purifica por HPLC de fase inversa y aísla como un sólido blanco (0,96 mg, 2%). LC-MS: m/z = 455,11 (M+H)⁺.

15

Preparación de ejemplo 57

Metil 3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoato

20



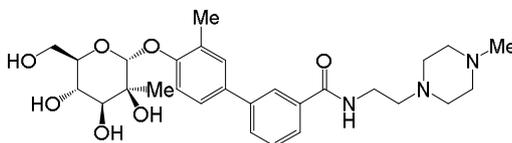
A una suspensión de 3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metiltetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoato de metilo del ejemplo 21, etapa I (1,62 g, 2,762 mmol) en MeOH (6 ml) se le agrega NaOMe en MeOH (5,94 ml de 0,5 M, 2,97 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA. Después de 30 min un precipitado blanco se forma y una cantidad adicional de MeOH (6 ml) se agrega. La mezcla se agita durante 2 h, se apaga con resina de ácido DOWEX hasta que el pH 4, se agita durante 5 min. La resina se filtra completamente, se lava con MeOH (30 ml). Los filtrados combinados se concentran para proporcionar el compuesto del título (1,12 g, 67%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,77 - 3,65 (m, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 1,40 (s, 3H).

25

30

Preparación del ejemplo 58

35 N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



40 El ejemplo 58 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 22 Etapa I usando ejemplo 21 y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-amina como material de partida. La mezcla de reacción se agita 2h a TA. La mezcla en bruto resultante se purifica directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (67% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (brs, 1H), 7,73 (brd, J = 7,7 Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 4H), 3,62 - 3,51 (m, 3H), 2,71 - 2,39 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). LC-MS: m/z = 530,52 (M+H)⁺.

45

Preparación de los ejemplos 59 hasta 72

Los ejemplos 59 hasta 72 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito para ejemplo 58 usando la amina apropiada comercialmente disponible.

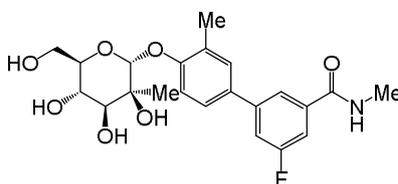
50

EJEMPLO #	Nombre	¹ H-RMN	LCMS m/z (M+H) ⁺
59	N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,06 (brs, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,81 - 3,65 (m, 6H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	492,43
60	N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,00 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 8,5, 1,7 Hz, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,76 - 3,67 (m, 4H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	508,44
61	N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 8H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). [1]	492,43
62	N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,06 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 8H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	478,42
63	3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-(2-morfolinoetil)benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,02 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 8H), 3,62 - 3,53 (m, 3H), 2,62 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	517,5
64	3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-[[[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-il]metil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,33 (m, 9H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	566,47
65	3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-N-[[[(3R,4S,5S,6R)-2,3,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-il]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,33 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	566,43
66	4-[[[3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoil]amino]metil]piperidine-1-carboxilato de terc-butilo	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,00 (brs, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,89 - 1,69 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,23 - 1,06 (m, 2H).	
67	N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,07 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 6H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	475,52
68	(4-metilpiperazin-1-il)-[3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,29 (brs, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,94 - 3,44 (m, 9H), 2,74 - 2,48 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	487,48
69	Acido de (2S)-3-hidroxi-2-[[3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoil]amino]propanoico	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,73 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,93 (m, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	492,31
70	[3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	N/A	458,34

EJEMPLO #	Nombre	¹ H-RMN	LCMS m/z (M+H) ⁺
71	N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi metil)etil]-N-(2-hidroxi etil)-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,27 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 15,5, 8,3 Hz, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 4H), 3,73 (dd, J = 11,7, 7,3 Hz, 6H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).	552,42
72	N-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	N/A	492,54

Preparación del ejemplo 73

5 3-fluoro-N-metil-5-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida



10 A una mezcla del producto intermedio M10 (30,0 mg, 0,0565 mmol), Pd(OAc)₂ (4,0 mg, 0,018 mmol) y [3-(2-diciclohexilfosfanil)fenil]-2,4-dimetoxi-fenil]sulfoniloxisodio (14,0 mg, 0,0273 mmol) se le agrega una solución NMP desgasificada de ácido [3-fluoro-5-(metilcarbamoil)fenil]borónico (200 µl de 0,50 M, 0,100 mmol) seguido por una solución acuosa desgasificada de K₂CO₃ (100 µl de 2,5 M, 0,250 mmol). La mezcla final se agita a 65°C durante 18h. La mezcla de reacción resultante se enfría a TA y NaOMe (50 µl de 25% en p/v, 0,231 mmol en MeOH) se agrega. La mezcla resultante se agita 4h a TA y finalmente se neutraliza con AcOH (50 µl). La mezcla resultante se filtra (CHROMSPEC Syringe Filters 4 mm PTFE, 0,45µm), el volátil se concentra y la solución NMP residual se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 436,28 (M+H)⁺.

Preparación de los ejemplos 74 a 104.

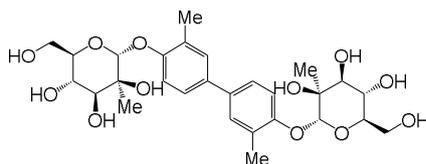
20 Los ejemplos 74 a 104 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 73 usando el ácido borónico apropiado.

EJEMPLO #	Nombre	LCMS m/z (M+H) ⁺
74	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	378,35
75	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(2,4-difluorofenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	397,11
76	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3,5-difluorofenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	397,04
77	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	413,1
78	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	413,45
79	4-metoxi-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzonitrilo	416,31
80	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	425,22
81	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	425,19
82	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	429,29
83	N,N-dimetil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzamida	432,34

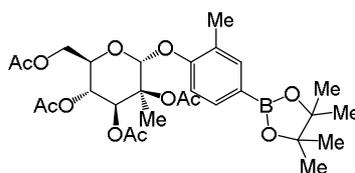
EJEMPLO #	Nombre	LCMS m/z (M+H) ⁺
84	3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]bencenosulfonamida	440,27
85	[2-fluoro-5-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]-pirrolidin-1-il-metanona	476,34
86	N-terc-butil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]bencenosulfonamida	496,29
87	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	393,01
88	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	397,2
89	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-2-[4-(1H-indol-6-il)-2-metil-fenoxi]-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	400,29
90	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	410,07
91	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	410,2
92	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	414,4
93	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	413,32
94	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	421,32
95	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(2,5-dimetoxifenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	421,32
96	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	425,02
97	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	425,28
98	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	427,04
99	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(3,5-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	427,23
100	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-(4,5-dicloro-2-metoxi-fenil)-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	460,19
101	4-metil-3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]benzoniitrilo	400,00
102	[2-fluoro-5-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]-morfolino-metanona	492,33
103	[3-fluoro-5-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]-morfolino-metanona	492,33
104	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-2-[4-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-2-metil-fenoxi]-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	391,4

Preparación del ejemplo 105 (Ruta A)

- 5 (2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol

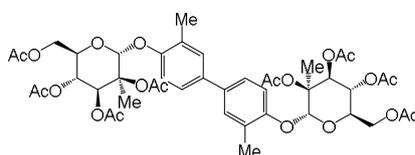


- 10 Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo



5 A una solución desgasificada (N₂) del producto intermedio M10 (11,00 g, 20,70 mmol), KOAc (1,06 g, 41,1 mmol) y Bis(pinacolato)diboro (7,885 g, 31,1 mmol) en DMF (110 ml) se le agrega PdCl₂(dppf)-DCM (845 mg, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica (3x) y se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfría a TA, se apaga con EtOAc y NH₄Cl saturado acuoso y se filtra sobre celite. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, concentra y purifica en cartucho de gel de sílice Isco CombiFlash® (220 g) eluyendo con EtOAc (0-60%) en Hex (13 CV) para proporcionar el compuesto del título (10,6 g, 89%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,2, 5,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

15 Etapa II: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-5-metil-tetrahidropiran-2-il]metilo



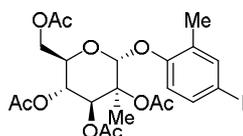
20 A una mezcla desgasificada del producto intermedio M10 (10,0 g, 18,8 mmol), triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (10,9 g, 18,8 mmol) y K₂CO₃ (13,03 g, 94,3 mmol) en 2-MeTHF (217 ml) se le agrega agua (43,4 ml), Pd(OAc)₂ (623 mg, 2,78 mmol) y [3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-fenil]sulfoniloxisodio (2,89 g, 5,64 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica (3 veces) y calienta a 65°C durante 80 min. La mezcla de reacción se enfría con un baño de hielo, la fase acuosa se separa, se extrae con EtOAc 200 ml. La fase orgánica combinada se lava con 300 ml de NH₄Cl saturado acuoso, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra sobre celite y concentra. El resto se purifica en cartucho de gel de sílice Isco CombiFlash® (330 g) eluyendo con Acetona (0-35%) en Hex (22 CV) para proporcionar el compuesto del título (14,7 g, 86%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 2H), 7,28 (ddd, J = 8,5, 2,4, 0,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,29 (s, 2H), 5,60 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,40 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 12,2, 5,2 Hz, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 4H), 2,33(s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,13 (s, 6H), 2,03 (s, 6H), 2,02 (s, 6H), 1,64 (s, 6H).

30 Etapa III: ejemplo 105

35 A una suspensión de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-5-metil-tetrahidropiran-2-il]metilo (16,0 g, 17,7 mmol) en MeOH (910 ml) se le agrega NaOMe (1,97 ml de 25% en p/p, 8,86 mmol). La mezcla de reacción se agita 90 min y neutraliza al pasar a través de 133 g de resina Dowex 50W4 H+ y 250 ml de metanol se usan para lavar la columna después de la neutralización. El filtrado se concentra hasta que un sólido blanco se precipita y la suspensión se agita durante 45 min a 0°C, se filtra y se lava con 10 ml de MeOH frío. El sólido se seca a 40°C bajo vacío durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (8,50 g, 85%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 8H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,41 (s, 6H). LC-MS: m/z = 567,59 (M+H)⁺.

Preparación alternativa de ejemplo 105 (Ruta B)

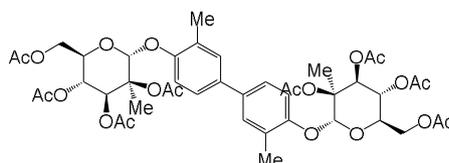
45 Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-yodo-2-metilfenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



50 A una solución de los productos intermedios M4 (5,00 g, 12,4 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le agrega 4-yodo-2-metilfenol (5,79 g, 24,7 mmol) y BF₃·OEt₂ (9,5 ml, 74,9 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 90 min, se enfría a TA y se vacía lentamente en un NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) mientras se agita vigorosamente. La

capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH_2Cl_2 (2x 25ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran y purifican en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (100 g) eluyendo con EtOAc (0-50%) en Hex (14CV) para proporcionar el compuesto del título (3,56 g, 50%) como un sólido color amarillo ligero. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,6, 2,3, 0,7$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,54 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,37 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,20 - 4,02 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,60 (s, 3H).

Etapa II: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo



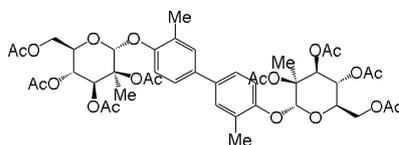
A una mezcla de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-yodo-2-metilfenoxi)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (1,00 g, 1,73 mmol), TBABr (557 mg, 1,73 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (19 mg, 0,086 mmol) en DMF (15 ml) se le agrega trietilamina (602 μl , 4,32 mmol). La mezcla de reacción se agita a 110°C durante 15 h, se enfría a TA y se diluye con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lava con agua (2x 25ml), salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y concentra. El resto se purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (100 g) eluyendo con EtOAc (10-60%) en gradiente Hex (13CV) para proporcionar el compuesto del título (303 mg, 39%) como un sólido amarillo.

Etapa III: ejemplo 105

La eliminación del grupo protector acetato para proporcionar el ejemplo 105 se realiza como se describió anteriormente en la ruta A etapa III.

Preparación alternativa del ejemplo 105 (Ruta C)

Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo



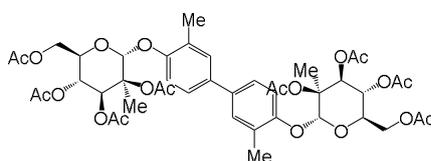
A una solución del producto intermedio M10 (50,0 mg, 0,0940 mmol) en DMF (1,25 ml) se le agrega $\text{PdCl}_2 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ (1,8 mg, 0,0047 mmol) y N1,N1,N1',N1',N2,N2,N2',N2'-octametiletieno-1,1,2,2-tetramina (44 μl , 0,19 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 16 h, se enfría a TA, se diluye con agua y extrae con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, concentran y purifican en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (10 g) eluyendo con EtOAc (10% hasta 75%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 28%).

Etapa II: ejemplo 105

La eliminación del grupo protector acetato para proporcionar el ejemplo 105 se realiza como se describió anteriormente en la ruta A etapa III.

Preparación alternativa del ejemplo 105 (Ruta D)

Etapa I: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo



A una solución de los productos intermedios M4 (100 mg, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (500 μl) se le agrega 4-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-2-metil-fenol (26 mg, 0,12 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (188 μl , 1,48 mmol). La mezcla de reacción se calienta a

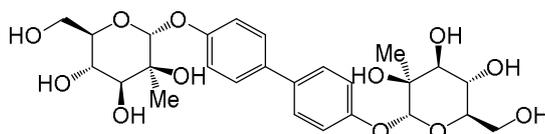
40°C durante 4,5 h, se enfría a TA y se vacía lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) mientras se agita vigorosamente. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, concentran y purifican en cartucho de sílice Biotage™ SNAP (12 g) eluyendo con EtOAc (20% hasta 55%) en Hex para proporcionar compuesto del título (25 mg, 22%).

Etapa II: ejemplo 105

La eliminación del grupo protector acetato para proporcionar ejemplo 105 se realiza como se describió anteriormente en la ruta A etapa III.

Preparación de ejemplo 106

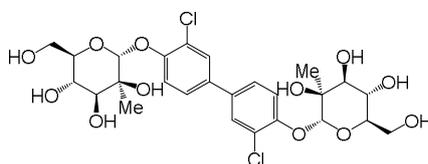
(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[4-[4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxifenil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol.



El ejemplo 106 se prepara en dos etapas de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 105 Ruta D pero usando [1,1'-bifenil]-4,4'-diol como reactivo. En la primera etapa (glicosidación), la mezcla de reacción se agita 3 días a 40°C. En la segunda etapa (desprotección), la mezcla de reacción se agita durante la noche y la mezcla resultante se purifica cartucho Biotage™ SNAP C18 (12 g) eluyendo usando CH₃CN (10% hasta 25%) en agua como eluyente para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,78-3,59 (m, 5H), 1,36 (s, 3H).

Preparación de ejemplo 107

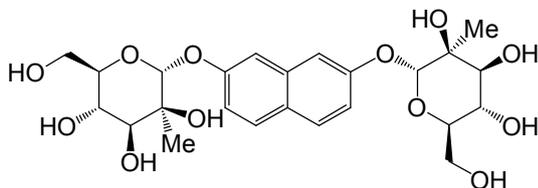
(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[2-cloro-4-[3-cloro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol



El ejemplo 107 se prepara en dos etapas de acuerdo con el procedimiento descrito para ejemplo 105 ruta C pero usando producto intermedio M11. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,34 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 3,81 - 3,53 (m, 10H), 1,42 (s, 6H). LC-MS: m/z = 608,43 (M+H)⁺.

Preparación de ejemplo 108

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[[7-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-2-naftil]oxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol



El ejemplo 108 se prepara en dos etapas de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 105 ruta D pero usando naftaleno-2,7-diolo como reactivo. En la primera etapa (glicosidación), la mezcla de reacción se agita durante la noche a 40°C. En la segunda etapa el compuesto del título se purifica por HPLC de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 49,6, 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 6,95 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,83 - 3,54 (m, 5H), 1,37 (d, J = 10,4 Hz, 3H).

Preparación de los ejemplos 109 a 115

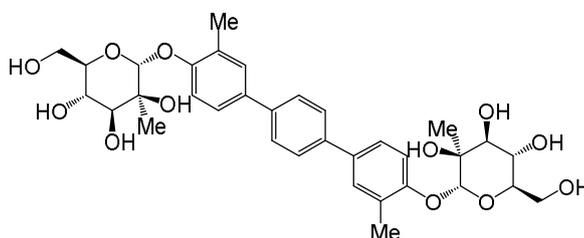
Los ejemplos 109 a 115 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 105 ruta C pero

usando los productos intermedios M16 hasta M22 respectivamente en la primera etapa. Todos los ejemplos se purifican por HPLC de fase inversa siguiendo la desprotección final (NaOMe/MeOH).

EJEMPLO	Nombre	¹ H-RMN	LCMS m/z (M+H) ⁺
109	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-2-[2-metoxi-4-[3-metoxi-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,84 (dt, J = 7,3, 2,6 Hz, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 8H), 1,42 (s, 6H).	599,6
110	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[2-etil-4-[3-etil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,35 - 7,30 (m, 4H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 8H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 2,70 (qd, J = 7,3, 2,2 Hz, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 6H).	595,2
111	5-[3-ciano-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-2-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-benzonitrilo	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 8H), 3,59 (ddd, J = 8,9, 5,5, 2,4 Hz, 2H), 1,44 (s, 6H).	589,6
112	(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[2-fluoro-4-[3-fluoro-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 - 7,25 (m, 6H), 5,18 (s, 2H), 3,83 - 3,63 (m, 10H), 1,40 (s, 6H).	575,42
113	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-5-[4-metil-3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,43 (s, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 3,84 - 3,59 (m, 10H), 2,25 (s, 6H), 1,40 (s, 6H).	567,55
114	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-(trifluorometoxi)-4-[3-(trifluorometoxi)-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,55-7,52 (m, 4H), 7,48-7,46 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 8H), 3,61 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).	
115	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-2-[2-isopropil-4-[3-isopropil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenoxi]-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,36 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 8H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (dd, J = 6,9, 4,6 Hz, 12H).	623,6

5 Preparación de ejemplo 116

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[4-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol



10

15

20

A una mezcla desgasificada de 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (30,0 mg, 0,0909 mmol), producto intermedio M10 (96,6 mg, 0,182 mmol) y ácido 3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-bencenosulfónico (ion de sodio (1)) (18,67 mg, 0,0364 mmol) en 2-Me THF (600,0 µl) y agua (120,0 µl) se le agrega secuencialmente K₂CO₃ (62,8 mg, 0,455 mmol) y Pd(OAc)₂ (4,1 mg, 0,018 mmol). La mezcla resultante se agita a 60°C durante 16 h, se enfría a TA, se diluye con agua y extrae con EtOAc (3 x 8 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasan a través de un separador de fase y se concentran para proporcionar una mezcla en bruto que se disolvió en MeOH (400 ml). A la solución resultante se le agrega NaOMe en MeOH (400 µl de 0,5 M, 0,200 mmol) y la mezcla se agita durante 18 h. La reacción se apaga con resina de forma de hidrógeno DOWEX 50WX4 hasta que el pH 4-5, se diluye con metanol (25 ml), se filtra y concentra. El

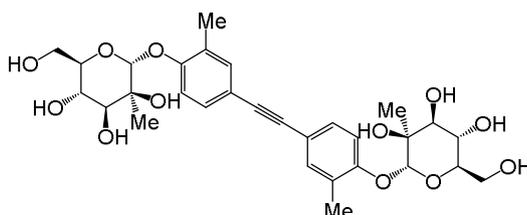
resto se disuelve en ~0,75 ml de DMSO y la solución se purifica en un Biotage™ SNAP C18 (30 g) eluyendo con CH₃CN (10% hasta 63%, 11 CV) en agua para proporcionar el compuesto del título (10,8 mg, 18%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 4H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 8H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,40 (s, 6H).

5

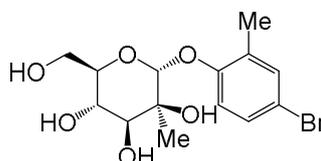
Preparación de ejemplo 117

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]etnil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triol

10



Etapa I: (2R,3S,4S,5S,6R)-2-(4-bromo-2-metilfenoxi)-6-(hidroximetil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



15

A una solución del producto intermedio M10 (320 mg, 0,602 mmol) en MeOH (4,8 ml) se le agrega NaOMe (600 μl de 0,5 M, 0,300 mmol). La mezcla se agita a TA durante 3 h, se filtra a través de un cartucho SCX-2 1g prelavado. Esto se lava tres veces con MeOH. Las fracciones MeOH combinadas se concentran hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 92%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 4H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). LCMS m/z (M+Na)⁺ = 387,53

20

Etapa II: ejemplo 117

25

Una mezcla de (2R,3S,4S,5S,6R)-2-(4-bromo-2-metil-fenoxi)-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol de la etapa I (108 mg, 0,297 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (12,5 mg, 0,0178 mmol) y yoduro de cobre (5,6 mg, 0,030 mmol) en CH₃CN (1,5 ml) se coloca en un vial de microondas (10 ml). DBU (267 μl, 1,78 mmol) y agua (10 μl, 0,55 mmol) se agregan y la mezcla se desgasifica antes de que TMS-acetileno (21 μl, 0,15 mmol) se añada. El tubo se sella y se agita vigorosamente a 80°C durante 20 h. La mezcla se enfría a TA, se concentra y el resto se disuelve en DMSO (0,5 ml). La solución resultante se purifica en Biotage™ SNAP C18 (30 g) eluyendo con CH₃CN (0% hasta 50%, 15 CV) en agua. Las fracciones que contienen el material deseado se combinan y concentran. El resto se purifica además por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (12,4 mg, 14%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 8H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,37 (s, 6H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 591,47

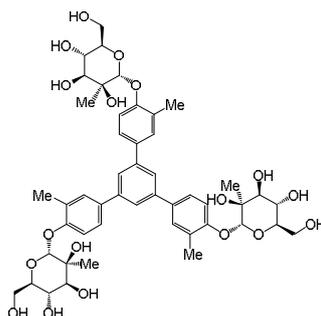
30

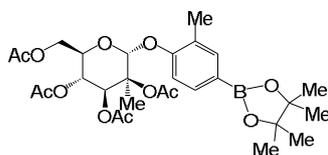
35

Preparación de ejemplo de referencia 118

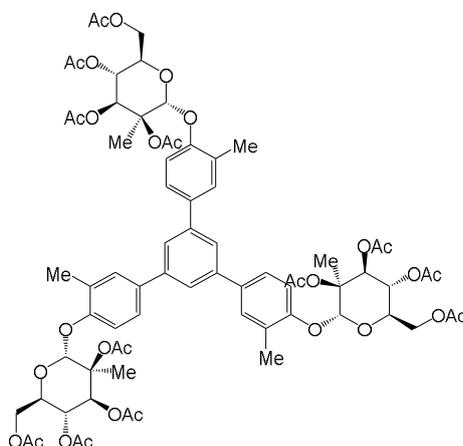
(2R,3S,4S,5S,6R)-2-[4-[3,5-bis[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]-2-metil-fenoxi]-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-3,4,5-triol

40



Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

5 A una mezcla desgasificada de productos intermedios M10 (1,00 g, 1,88 mmol), KOAc (369 mg, 3,76 mmol) y Bis(pinacolato)diboro (717 mg, 2,82 mmol) en DMF (10,0 ml) se le agrega PdCl₂(dppf)-DCM (77 mg, 0,094 mmol). La reacción se agita a 80°C durante 21 h, se enfría a TA y se divide entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separa, se filtra sobre celite, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra y el resto se purifica en
 10 cartucho de sílice Biotage™ SNAP Ultra (25 g) eluyendo con EtOAc (10-60%) en Hex como gradiente para proporcionar el compuesto del título (971 mg, 89%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,2, 5,2 Hz, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

15 Etapa II: ejemplo 118 per-acetilado

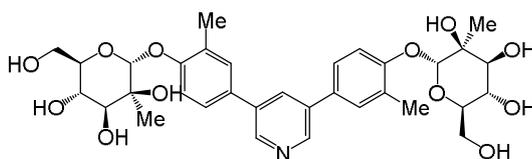
20 A una solución desgasificada de triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (100 mg, 0,17 mmol), 1,3,5-triyodobenceno (24 mg, 0,052 mmol) en 2-Me THF (3,75 ml) y agua (750 µl) se le agrega K₂CO₃ (36 mg, 0,26 mmol), Pd(OAc)₂ (1,0 mg, 0,0052 mmol) y ácido 3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-bencenosulfónico (ion de sodio (1)) (5 mg, 0,010 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica, se agita a 70°C durante 2 h, se enfría a TA y se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se filtra sobre celite, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se
 25 concentra y purifica en cartucho de sílice Biotage™ SNAP Ultra (12 g) eluyendo con EtOAc (20-80%) en Hex como gradiente para proporcionar el ejemplo 118 per-acetilado (50 mg, 61%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 7,54 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 3H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 6,35 (s, 3H), 5,64 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 5,41 (t, J = 9,9 Hz, 3H), 4,21 (dd, J = 12,2, 4,9 Hz, 3H), 4,12 - 3,97 (m, 6H), 2,37 (s, 9H), 2,14 (s, 9H), 2,12 (s, 9H), 2,02 (s, 9H), 1,99 (s, 9H), 1,64 (s, 9H).

30 Etapa III: ejemplo 118

35 A una solución del ejemplo 118 per-acetilado de la etapa II (50 mg, 0,035 mmol) en MeOH (1,0 ml) se le agrega NaOMe (4,0 µl de 25% en p/p, 0,018 mmol). La suspensión resultante se agita 2h a TA seguido por adición de resina Ambilite IR-120 hasta que la mezcla de reacción pH alcanza 4. La suspensión se diluye con MeOH (10 ml), se filtra y concentra para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 88%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 3H), 7,54 - 7,42 (m, 6H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 5,28 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 12H), 3,61 (dt, J = 6,9, 3,6 Hz, 3H), 2,33 (s, 9H), 1,41 (s, 9H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 925,81

40 **Preparación del ejemplo 119**

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[5-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-3-piridil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triilo



A una solución desgasificada triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo del ejemplo 118 Etapa I (204 mg, 0,35 mmol), 3-bromo-5-yodo-piridina (50,0 mg, 0,180 mmol) en 2-MeTHF (1,9 ml) y agua (375 μ l) se le agrega K_2CO_3 (74,0 mg, 0,530 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,0 mg, 0,011 mmol) y ácido 3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-bencenosulfónico (ion de sodio (1)) (11 mg, 0,021 mmol). La reacción se desgasifica nuevamente, se agita a 70°C durante 16 h y luego se enfría a TA. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra sobre celite, se diluye con MeOH (1 ml) y 2-Me THF (2 ml) y se trata con NaOMe (352 μ l de 0,5 M, 0,18 mmol) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con AcOH (20 μ l, 0,35 mmol), se concentra y se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 14%). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 2H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,81 - 3,63 (m, 8H), 3,58 (dt, J = 6,8, 3,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,40 (s, 6H). LCMS m/z (M+H) $^+$ = 644,38

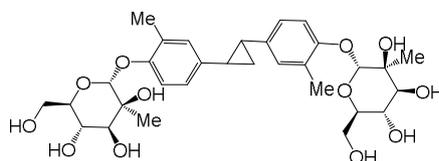
15 Preparación de los ejemplos 120, 121 y 122

Los ejemplos 120 a 122 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 119 usando el fenilo bis-halogenado o piridina comercialmente disponible apropiadamente sustituido.

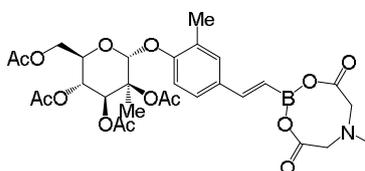
EJEMPLO	Nombre	1H -RMN	LCMS m/z (M+H) $^+$
120	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[3-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]fenil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triil	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 7H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 8H), 3,60 (dp, J = 6,8, 3,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,40 (s, 6H).	644,3
121	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[6-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-2-piridil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triil	(400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 - 7,86 (m, 4H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 8H), 3,59 (dt, J = 6,9, 3,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).	644,3
122	(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]-4-piridil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triil	(400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 - 8,46 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,88 - 3,62 (m, 8H), 3,58 (ddd, J = 8,3, 6,8, 3,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,40 (d, J = 1,0 Hz, 6H).	645,2

Preparación de ejemplo 123

(2R,3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-metil-2-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]ciclopropil]fenoxi]tetrahidropiran-3,4,5-triil

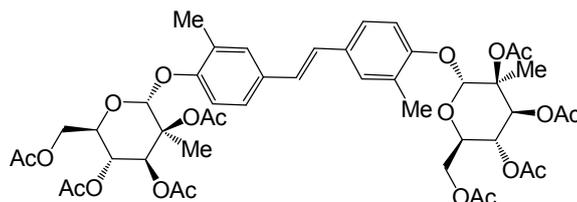


Etapa I: Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-((E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo



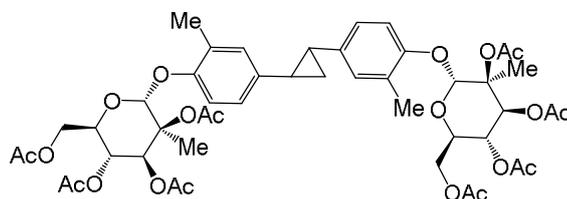
A un vial que contiene, 2-[(E)-2-bromovinil]-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (95,1 mg, 0,363 mmol), acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo del ejemplo 118 etapa I (175 mg, 0,303 mmol) se le agregan bajo una atmósfera de nitrógeno PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (22,1 mg, 0,0303 mmol) y K₃PO₄ (192,7 mg, 0,908 mmol) en CH₃CN (1,2 ml). El vial se sella y se permite su agitación a TA durante 3 días. La mezcla se filtra en una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentra. El resto se purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP eluyendo con EtOAc en Hex como gradiente para proporcionar compuesto del título (107,6 mg, 56%).

Etapa II: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[(E)-2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]vinil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo



A un vial que contiene producto intermedio M10 (144,4 mg, 0,272 mmol) y triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-3-metil-2-(2-metil-4-((E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil)fenoxi)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (107,6 mg, 0,170 mmol) se le agrega bajo una atmósfera de nitrógeno PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (12,4 mg, 0,0170 mmol) y K₃PO₄ (108,2 mg, 0,510 mmol) en CH₃CN (1,4 ml). El vial se sella y se permite agitar a 60°C durante la noche. La mezcla se filtra en una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentra. El resto se purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP eluyendo con EtOAc en Hex para proporcionar compuesto del título (40 mg, 25%).

Etapa III: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]ciclopropil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo



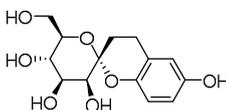
A una solución de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[(E)-2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]vinil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa II (40 mg, 0,043 mmol) y Pd(OAc)₂ (4,8 mg, 0,022 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a 0°C se le agrega gota a gota una solución de diazometano (5,4 ml de 0,8 M, 4,3 mmol) y la solución se agita hasta la conversión completa en el material deseado (vigilado por LCMS). La mezcla resultante se filtra sobre celite y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar una mezcla en bruto (40,6 mg) del compuesto del título. Esto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

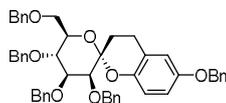
Etapa IV: ejemplo 123

Una mezcla en bruto de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]ciclopropil]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa III (40,6 mg) se disuelve en MeOH (323 µl) y NaOMe (86 µl de 0,5 M, 0,043 mmol) se agrega. Se permite la agitación de la mezcla resultante durante la noche a TA. AcOH (0,9 µl, 0,015 mmol) se agrega y la mezcla se concentra. El resto se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 6,96 - 6,85 (m, J = 9,8 Hz, 5H), 5,14 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,76 - 3,66 (m, J = 10,2, 4,1 Hz, 9H), 3,65 - 3,55 (m, J = 4,7 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,96 (t, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 607,7

Preparación de ejemplo de referencia 124

(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5',6-tetrol (VRT-1178998)



Etapa I: (2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5',6-tetrabenciloxi-6'-(benciloximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]

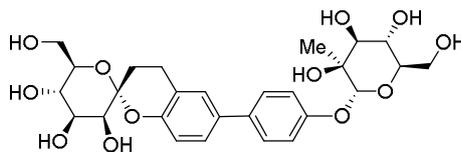
5 A una solución fría (0°C) del producto intermedio M9 (1,99 g, 3,27 mmol) y 4-benciloxifenol (1,97 g, 9,84 mmol) en CH₂Cl₂ (48 ml) se le agrega BF₃.OEt₂ (420 µl, 3,31 mmol). Después de agitar durante 45 min a 0°C, la mezcla de reacción se apaga con H₂O (25 ml), se agita durante 15 min y las capas se separan. La capa acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentran hasta aproximadamente 25 ml. El fenol sin reaccionar precipitado se elimina por filtración. El filtrado se purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (100 g) eluyendo con EtOAc (0 hasta 20%) en Hex como gradiente para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 64% de rendimiento) como una goma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,05 (m, 25H), 6,81 - 6,55 (m, 3H), 5,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,72 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 4,11 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 10,0, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,6, 4,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 2,95 (ddd, J = 16,3, 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 12,8, 5,9, 1,6 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 13,0, 5,8 Hz, 1H).

Etapa II: ejemplo 124

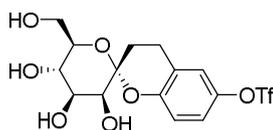
20 Un recipiente de presión se carga con (2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5',6-tetrabenciloxi-6'-(benciloximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran] de la etapa I (646 mg, 0,863 mmol) en EtOAc (5 ml) y MeOH (10 ml). Pd(OH)₂ (31 mg, 0,044 mmol) (mezcla espesa en MeOH) se agrega, seguido por ácido acético (245 µl, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se diluye además con MeOH (10 ml) y EtOAc (15 ml). El recipiente de presión se llena con H₂ y ventila (3X), luego se agita durante la noche bajo 45 psi H₂ en un agitador Parr. La mezcla de reacción se ventila bajo N₂, se filtra sobre celite, y el catalizador se enjuaga cuidadosamente con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y coevaporan con heptano. El análisis por RMN mostró que la reacción es incompleta de este modo la mezcla en bruto se vuelve a presentar a las condiciones de reacción exactas y se trabaja para proporcionar después la coevaporación con 1,4-dioxano (2x) el compuesto del título (251 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco apagado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,47 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 4H), 3,52 (ddd, J = 9,9, 4,5, 2,8 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 16,7, 12,9, 6,2 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 16,4, 6,0, 2,3 Hz, 1H), 2,32 (ddd, J = 13,4, 6,1, 2,4 Hz, 1H), 1,69 (td, J = 13,1, 6,0 Hz, 1H). LCMS m/z (M+Na)⁺ = 321,29

Preparación de ejemplo de referencia 125

35 (2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-[3-metil-4-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-fenil]espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-triol

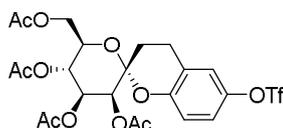


40 Etapa I: [(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il] trifluorometanosulfonato



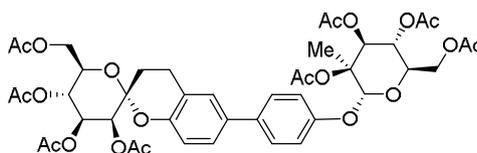
45 A una solución del ejemplo 124 (730 mg, 2,24 mmol) y 1,1,1- trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (962 mg, 2,69 mmol) en DMF (10 ml) se le agrega TEA (625 µl, 4,48 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 24h, luego se concentra hasta secarse. El producto en bruto se purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (50 g) eluyendo con un gradiente de MeOH (0-20%) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título (842 mg, 87% de rendimiento) como un sólido incoloro contaminado con TEA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 3H), 3,52 (ddd, J = 9,9, 4,6, 3,1 Hz, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 2,72 (ddd, J = 16,6, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 13,7, 6,1, 2,3 Hz, 1H), 1,74 (td, J = 13,3, 5,8 Hz, 1H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 431,21.

55 Etapa II: Acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-(trifluorometilsulfonyloxi)espiro[cromano-2,6'-

tetrahidropiran]-2'-il]metilo

- 5 A un vial que contiene [(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il] trifluorometanosulfonato de la etapa I (840 mg, 1,95 mmol) y DMAP (49 mg, 0,401 mmol) se le agrega piridina (2,8 ml, 34,6 mmol) seguido por Ac₂O (3,32 ml, 35,1 mmol). Después de agitar por 2,5h, la mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂ (30 ml) y se apaga con H₂O y HCl 1N (15 ml cada uno). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran y coevaporan con CH₂Cl₂/heptano (3x). El resto in bruto se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (50g) eluyendo con un gradiente de EtOAc (0-60%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (907 mg, 78% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 2,98 (ddd, J = 16,7, 13,1, 6,4 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 6,5, 5,2, 0,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (ddd, J = 13,5, 6,3, 1,9 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,70 (td, J = 13,4, 6,1 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -72,88 (s). LCMS m/z (M+H)⁺ = 599,34
- 10
- 15

20 Etapa III: Acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(acetoximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo



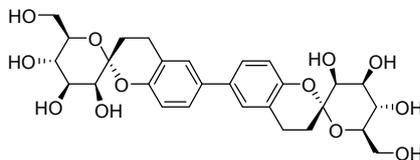
- 25 Un tubo de presión se carga con acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5- triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo del ejemplo 118 Etapa I (71,0 mg, 0,123 mmol), acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(trifluorometilsulfonilo) espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo de la etapa II (50,0 mg, 0,0835 mmol), K₂CO₃ (58,0 mg, 0,420 mmol), Pd(OAc)₂ (4,9 mg, 0,022 mmol) y [3-(2-diciclohexilfosfanil)fenil]-2,4-dimetoxi-fenil]sulfoniloxisodio (V-Phos) (13,6 mg, 0,0265 mmol). El tubo se tapa y desgasifica (vacío luego N₂, 3x) y 2-metiltetrahidrofurano (1,0 ml) y H₂O (200 µl) se agrega. El tubo se desgasifica nuevamente y transfiere a un baño de aceite precalentado (65°C). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se enfría a TA, se pasa a través de un tapón pequeño de Celite, enjuagando con EtOAc (5 ml) y solución NH₄Cl acuosa saturada (3 ml). La capa se separa y la capa acuosa se extrae nuevamente con EtOAc (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El resto in bruto se purifica por cromatografía instantánea en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc (20-80%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (73 mg) como un sólido incoloro contaminado con pinacol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 5,0, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 12,0, 5,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,2, 5,2 Hz, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 4H), 3,00 (ddd, J = 16,4, 13,2, 6,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 - 2,11 (m, 10H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,74 (td, J = 13,2, 6,0 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H). LCMS m/z (M+Na)⁺ = 923,71
- 30
- 35
- 40

Etapa IV: ejemplo 125

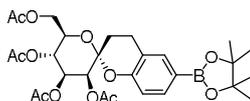
- 45 A una suspensión de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetoxi-5-metil-6-[2-metil-4-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(acetoximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]fenoxi]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa III (66,5 mg, 0,0738 mmol) en MeOH (1,3 ml) se le agrega NaOMe en MeOH (300 µl de 0,5 M, 0,150 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluye con MeOH (2 ml), se trata con resina Dowex 50WX4-400 prelavada, se filtra y se lava con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentran y purifican en un cartucho BiotageTM SNAP C18 (12 g) eluyendo con un gradiente de CH₃CN (10-90%) en H₂O. Las fracciones que contienen el material deseado se combinan, se concentran, redisuelven en mezcla H₂O/CH₃CN (20%) y se secan por congelado para proporcionar el compuesto del título (26,7 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 - 7,21 (m, 5H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 7H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,08 (ddd, J = 16,4, 13,0, 6,2 Hz, 1H), 2,72 (ddd, J = 7,3, 5,2, 1,7 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J = 13,2, 5,8, 2,2 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,77 (td, J = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 565,49
- 50
- 55

Preparación de ejemplo de referencia 126

(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-[(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-trioil

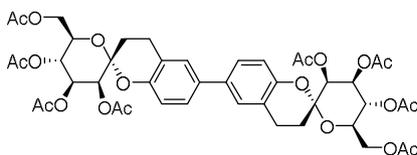


Etapa I: Acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo



Un tubo de presión se carga con acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-(trifluorometilsulfoniloxi)espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo de la etapa II (501 mg, 0,837 mmol), KOAc (170 mg, 1,73 mmol), Bis(pinacolato)diboro (321 mg, 1,26 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (35 mg, 0,0429 mmol), se tapa y desgasifica (vacío luego N₂ 3x). El DMF (5,0 ml) se agrega, la mezcla de reacción se desgasifica nuevamente, luego se calienta a 80°C durante 4h. La mezcla de reacción se diluye con solución NH₄Cl acuosa saturada y EtOAc (15 ml each). Las capas se separan y la capa orgánica se lava con solución NH₄Cl acuosa saturada (15 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra. El resto en bruto se purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP (50g) eluyendo con un gradiente de EtOAc (0-60%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (457 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 12,1, 4,9 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J = 9,8, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 12,2, 2,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 1H), 2,75 - 2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (ddd, J = 13,2, 5,8, 1,8 Hz, 1H), 2,05 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,69 (td, J = 13,3, 5,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H). LCMS m/z (M+Na)⁺ = 599,48

Etapa II: Acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(acetoximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 125 Etapa III usando acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo de la etapa I y acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-(trifluorometilsulfoniloxi)espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo del ejemplo 125 etapa I. El compuesto del título (79% de rendimiento) se obtiene como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 2H), 7,24 (ancho s, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,70 (dd, J = 10,1, 3,3 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 5,35 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 2H), 4,10 - 3,91 (m, 4H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 16,9, 5,4 Hz, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 8H), 2,06 (s, 6H), 2,02 (s, 6H), 1,92 (s, 6H), 1,74 (td, J = 13,0, 5,7 Hz, 2H). LCMS m/z (M+Na)⁺ = 899,72

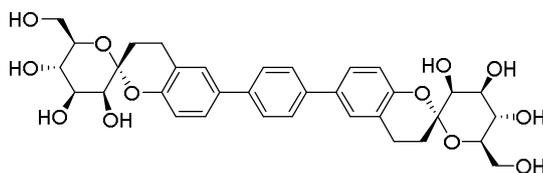
Etapa III ejemplo 126

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 125 Etapa IV iniciando con acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(acetoximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo de la etapa II. RMN ¹H (400 MHz CD₃OD) δ 7,33 - 7,22 (m, 4H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 4H), 3,57 (ddd, J = 9,9, 4,2, 3,1 Hz, 2H), 3,07 (ddd, J = 17,5, 13,0, 6,1 Hz, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 2H), 2,40 (ddd, J = 13,3, 5,8, 2,2 Hz, 2H), 1,76 (td, J = 13,2, 5,9 Hz, 2H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 563,49

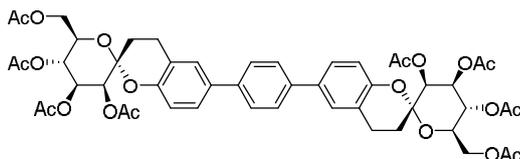
Preparación de ejemplo de referencia 127

(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-[4-[(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-

tetrahidropiran]-6-il]fenil]espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-trioil



5 Etapa I: Acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-[4-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(acetoximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]fenil]espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo



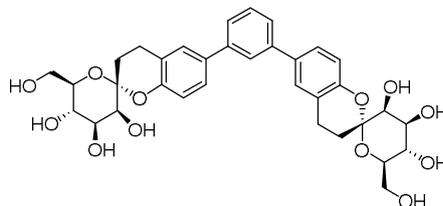
10 Un tubo de presión se carga con acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo del ejemplo 126 etapa I (105 mg, 0,182 mmol), 1,4-dibromobenceno (20 mg, 0,0845 mmol), K₂CO₃ (64 mg, 0,463 mmol), Pd(OAc)₂ (2,6 mg, 0,0116 mmol) y [3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-fenil]sulfoniloxisodio (V-Phos) (9 mg, 0,0176 mmol). El tubo se tapa y desgasifica (vacío luego N₂, 3x) y 2-metiltetrahidrofurano (400 µl) y H₂O (80 µl) se agregan, el tubo se desgasifica nuevamente y transfiere a un baño de aceite precalentado (65°C). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se enfría a TA, se diluye con CH₂Cl₂ (3 ml) y H₂O (2 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae nuevamente con CH₂Cl₂ (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran. El resto en bruto se purifica en un cartucho de sílice BiotageTM SNAP (10g) eluyendo con un gradiente de EtOAc (50-100%) en Hex para proporcionar el compuesto del título (71 mg) como un sólido blanco contaminado con pinacol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 4H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,72 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 5,35 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 12,1, 5,1 Hz, 2H), 4,05 (ddd, J = 10,1, 5,2, 2,5 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 2H), 3,03 (ddd, J = 15,9, 12,9, 5,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,29 - 2,14 (m, 8H), 2,07 (s, 6H), 2,02 (s, 6H), 1,92 (s, 6H), 1,76 (dt, J = 13,2, 5,9 Hz, 2H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 975,72.

25 Etapa II: ejemplo 127

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 125 Etapa IV partiendo de acetato de [(2R,2'R,3'R,4'S,5'S)-3',4',5'-triacetoxi-6-[4-[(2R,3'S,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-triacetoxi-6'-(acetoximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]fenil]espiro[cromano-2,6'-tetrahidropiran]-2'-il]metilo de la etapa I. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (s, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 6H), 3,59 (dt, J = 9,9, 3,7 Hz, 2H), 3,11 (ddd, J = 16,7, 12,9, 6,0 Hz, 2H), 2,75 (ddd, J = 16,2, 5,5, 2,0 Hz, 2H), 2,43 (ddd, J = 13,4, 6,0, 2,4 Hz, 2H), 1,79 (td, J = 13,3, 5,8 Hz, 2H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 639,49

Preparación de ejemplo de referencia 128

(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-[3-[(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]fenil]espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-trioil

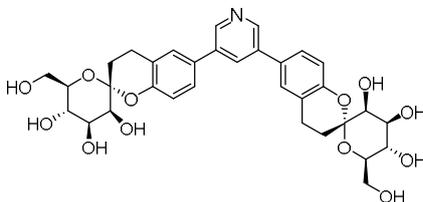


El compuesto del título se prepara en dos etapas de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 127 pero usando 1,3-dibromobenceno en la primera etapa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD+DMSO-D₆) δ 7,80 - 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,37 (m, 7H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 6H), 3,58 (dt, J = 9,9, 3,7 Hz, 2H), 3,11 (ddd, J = 16,4, 12,9, 6,1 Hz, 2H), 2,79 (ddd, J = 7,8, 5,3, 2,1 Hz, 2H), 2,43 (ddd, J = 13,4, 5,9, 2,4 Hz, 2H), 1,80 (td, J = 13,2, 5,8 Hz, 2H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 639,49

Preparación de ejemplo de referencia 129

(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-6'-(hidroximetil)-6-[5-[(2R,3'S,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trihidroxi-6'-(hidroximetil)espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-6-il]-3-piridil]espiro[cromano-2,2'-tetrahidropiran]-3',4',5'-trioil

5



El compuesto del título se prepara en dos etapas de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 127 pero usando 3,5-dibromopiridina en la primera etapa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (ancho s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 4H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 6H), 3,56 (ddd, J = 9,9, 4,2, 3,2 Hz, 2H), 3,18 - 2,97 (m, 2H), 2,76 (ddd, J = 16,5, 5,5, 2,1 Hz, 2H), 2,42 (ddd, J = 13,4, 5,9, 2,3 Hz, 2H), 1,77 (td, J = 13,3, 5,8 Hz, 2H). LCMS m/z (M+H)⁺ = 640,47

10

Ensayo de Desplazamiento Térmico

15

El dominio de reconocimiento de carbohidratos de la proteína FimH (M1-T179) con una terminal C no separada por exclusión 6-His tag se clona en un plásmido pET21b y expresa en E. coli y se purifica hasta la homogeneidad. La estabilización térmica de la proteína tras el enlace de ligando se mide en un formato de 96 pocillos en un instrumento ViiA™ 7 (Life Technologies, Carlsbad, CA) RT-PCR. El ensayo se lleva a cabo en duplicado en pH 7,4 Tris 20 mM y NaCl 150 mM en una concentración final de 5,6 μM y 56 μM para proteína y ligando, respectivamente. Un pigmento ambientalmente sensible (Applied Biosystems Protein Thermal Shift™ Dye (P/N 4461141)) se agrega a cada pocillo a una relación final de 1:1000. Las placas se hilan en 1000 x g por 1 minuto e incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos. La estabilidad térmica de proteína con y sin ligando se mide desde 45°C hasta 85°C en una velocidad de exploración de 0,05°C/seg. Los datos resultantes se analizan usando Software Protein Thermal Shift™ (versión 1,1) con control DMSO usado como referencia. La Tabla 2 a continuación proporciona la masa fundida térmica delta para compuestos 1-129 en el ensayo de desplazamiento térmico.

20

25

Tabla 2

COMPUESTO #	*Masa fundida térmica delta (°C)
1	3 (1)
2	6,01 (1)
3	3,2 (1)
4	5,6 (1)
5	1,8 (1)
6	4,905 ± 0,195 (2)
7	3,86 ± 0,09 (2)
8	4 (1)
9	4,39 ± 0,11 (2)
10	3,405 ± 0,105 (2)
11	2,6 (1)
12	0,06 ± 0,11 (2)
13	10,71 ± 0 (2)
25	7,9 ± 0 (4)
26	5,405 ± 0,005 (2)
27	3,7 ± 0,041 (4)
28	4,2 ± 0,058 (4)
29	1,7 ± 0 (2)
32	8 ± 0,058 (4)
33	8,9 ± 0,115 (4)
35	5,6 ± 0 (1)

30

*Masa fundida térmica delta ± error estándar de la media (número de repeticiones)

Ensayo de enlace bacteriano

El propósito del ensayo de enlace bacteriano (BBA) es para determinar la actividad de inhibición de antagonistas FimH selectivos en el enlace LF82 de cepa bacteriana a la glicoproteína BSA-(Manosa)₃.

35

ES 2 677 115 T3

Se proporciona a continuación una lista de los materiales usados para ejecutar el BBA que se describen a continuación.

- 5 1. Caldo LB: Supplier: Gibco, #10855
2. Proveedor D-PBS:: Wisent, #311-425-CL
3. placas de agar LB
- 10 4. placa negra de 96 pocillos (enlace alto): Proveedor: Costar, #3925
5. Películas de sellado adhesivo TopSealTM-A; Proveedor PerkinElmer, #6005185
- 15 6. Comprimidos de solución amortiguadora carbonato-bicarbonato pH 9,6, Proveedor: Medicago, #09-8922-24
7. Agua, Proveedor: Gibco, #15230-162
8. Albúmina de suero de bovino (BSA): Proveedor: Sigma, #A-7888
- 20 9. (Man)₃-BSA (α 1-3, α 1-6 Mannotriose-BSA, 1mg), V-Labs, #NGP1336, lot# HGDX37-169-1
10. Tween 20: Proveedor: Sigma, #P9416
- 25 11. Sistema de Ensayo de Luciferasa Bright-Glo: Proveedor: Promega, #E2610
12. LF82/Cepa de Luciferasa: Capacidad invasiva de una cepa de Escherichia coli aislada de la mucosa ileal de un paciente con enfermedad de Crohn. Boudeau J, Glasser AL, Masseret E, Joly B, Darfeuille-Michaud A, *Infect Immun*. 1999, 67(9), 4499-509

30 Las soluciones y soluciones amortiguadoras usadas para ejecutar el BBA se describen a continuación.

1. Solución amortiguadora de carbonato-bicarbonato 0,04M (solución amortiguadora de recubrimiento)
- 35 2. 40 μ g/ml BSA-(Man)₃: Disolver 1 mg de (Man)₃-BSA en 25 ml de agua.
3. 4000 μ g/ml BSA
4. 40 μ g/ml BSA
- 40 5. 1 μ g/ml BSA-(Man)₃: 150 μ l de 40 μ g/ml BSA-(Man)₃ + 5,85 ml de 40 μ g/ml BSA
6. 0,5 μ g/ml BSA-(Man)₃ en solución amortiguadora de carbonato-bicarbonato 0,02M.
- 45 7. 20 μ g/ml BSA en carbonato-bicarbonato 0,02M
8. Solución amortiguadora de bloqueo (2% BSA/DPBS): 1g de BSA en 50 ml D-PBS
9. 2X solución amortiguadora de enlace (0,2% BSA/D-PBS): 5 ml de solución amortiguadora de bloqueo + 45 ml
- 50 D-PBS.
10. Solución amortiguadora de lavado (D-PBS/0,01% Tween 20): 10 μ l de Tween 20 en 100 ml D-PBS.
11. Sustrato de luciferasa 1X Bright-Glo: Diluir 1:1 el sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo con D-PBS

55 El protocolo experimental para ejecutar el BBA se describe a continuación.

60 Cultivo durante la noche de cepa LF82/Luciferasa: En dos tubos Falcon 50 ml, agregar 20 ml de LB + 20 μ l de 50 mg/ml Kanamicina e inocular con un asa de reserva de glicerol de la cepa LF82/Luciferasa. Incubar durante la noche a 37°C sin agitación.

65 El recubrimiento de glicoproteína de placas de 96 pocillos: Agregar 100 μ l/pocillo de 0,5-2 μ g/ml BSA-(Man)₃. 20 μ g/ml BSA se usa como el fondo de control. Sellar la placa usando una película de sello adhesivo e incubar durante la noche a temperatura ambiente. Lavar la placa de 96 pocillos tres veces con 150 μ l/pocillo de D-PBS, agregar 170 μ l/pocillo de solución de bloqueo e incubar 45 min (mínimo) a temperatura ambiente.

ES 2 677 115 T3

- Preparación de suspensión bacteriana: Mezclar dos tubos de cultivos (40 ml) y realizar una dilución 1:10 en LB (cultivo 900 μ l LB + 100 μ l. Medir la densidad óptica (OD) de los cultivos bacterianos. OD1 $\sim 5 \times 10^8$ células/ml. Centrifugar cultivo LF82 durante 20 min en 3500 rpm a temperatura ambiente. Resuspender el sedimento bacteriano en D-PBS y centrifugar nuevamente durante 20 min en 3500 rpm. Resuspender el sedimento bacteriano en D-PBS para obtener una concentración bacteriana de 2×10^9 bacteria/ml. Diluir 1/10 en D-PBS para obtener una concentración bacteriana final de 2×10^8 bacteria/ml (= 107 bacteria/50 μ l). Realizar 1/10 diluciones en serie en LB de cada suspensión bacteriana, placa 10 μ l de diluciones en placas agar LB (diluciones finales de 10^{-7}) e incubar durante la noche a 37°C y contar los CFU para determinar la densidad bacteriana actual en el ensayo.
- 5
- 10 Ensayo de enlace bacteriano: Agregar 147 μ l 2X solución amortiguadora de enlace a la placa de compuesto (que contiene 3 μ l de compuesto). Después la etapa de bloqueo se realiza (al menos 45 min), lavar las placas tres veces con 200 μ l/pocillo de D-PBS. Con una pipeta manual multicanal 100 μ l, agregar 50 μ l/pocillo de compuesto diluido en solución amortiguadora de enlace 2X. Con una pipeta manual multicanal 100 μ l, agregar 50 μ l/pocillo de suspensión bacteriana. Agitar a velocidad lenta durante 1 min e incubar 40-75 min a temperatura ambiente.
- 15 150 μ l/pocillo de solución amortiguadora de lavado y luego una vez con D-PBS. Agregar 100 μ l/pocillo de sustrato de luciferasa 1X Bright-Glo. Leer la luminiscencia al usar el lector de placa Analyst HT o el lector de placa de microbeta Trilux 1450. La Tabla 3 a continuación los proporciona datos IC50 para los compuestos 1-129 en el ensayo de enlace bacteriano.
- 20 Tabla 3

Compuesto	Ensayo de enlace bacteriano IC ₅₀ (mm)
1	N/A
2	1,15 \pm 0,35 (2)
3	N/A
4	0,47 \pm 0,032 (3)
5	N/A
6	0,75 \pm 0,141 (4)
7	8,62 \pm 1,298 (5)
8	5,4 \pm 0,2 (2)
9	N/A
10	N/A
11	14 \pm 0 (2)
12	N/A
13	0,015 \pm 0,002 (20)
14	0,132 \pm 0,044 (4)
15	0,013 \pm 0,002 (4)
16	0,067 \pm 0,018 (4)
17	0,027 \pm 0,008 (4)
18	0,013 \pm 0,003 (4)
19	0,013 \pm 0,006 (4)
20	0,02 \pm 0 (2)
21	0,112 \pm 0,037 (6)
22	0,015 \pm 0,004 (6)
23	0,115 \pm 0,025 (2)
24	0,019 \pm 0,003 (7)
25	0,068 \pm 0,018 (4)
26	2,372 \pm 0,544 (6)
27	0,165 \pm 0,049 (3)
28	1,3 \pm 0 (2)
29	>10 \pm 0 (2)
30	>10 \pm 0 (2)
31	>10 \pm 0 (2)
32	0,333 \pm 0,1 (3)
33	0,027 \pm 0,008 (3)
34	0,079 \pm 0,031 (2)
35	1,8 \pm 0,3 (2)
36	N/A
37	>10 \pm 0 (2)
38	0,105 \pm 0,005 (2)
39	0,265 \pm 0,135 (2)
40	0,22 \pm 0,11 (2)
41	0,22 \pm 0,11 (2)
42	0,375 \pm 0,255 (2)

ES 2 677 115 T3

Compuesto	Ensayo de enlace bacteriano IC ₅₀ (mm)
43	0,785 ± 0,474 (4)
44	0,043 ± 0,012 (4)
45	0,116 ± 0,034 (2)
46	0,126 ± 0,038 (4)
47	0,055 ± 0,029 (4)
48	0,605 ± 0,215 (2)
49	0,28 ± 0,02 (2)
50	0,83 ± 0,17 (2)
51	7,15 ± 0,05 (2)
52	0,048 ± 0,01 (2)
53	0,024 ± 0,006 (3)
54	0,042 ± 0,007 (2)
55	0,02 ± 0,0005 (2)
56	0,024 ± 0,0005 (2)
57	0,017 ± 0,004 (2)
58	0,013 ± 0,001 (6)
59	0,02 ± 0,004 (6)
60	0,016 ± 0,0005 (2)
61	0,022 ± 0,006 (2)
62	0,009 ± 0,003 (2)
63	0,012 ± 0,003 (2)
64	0,02 ± 0,0005 (2)
65	0,02 ± 0,008 (2)
66	0,011 ± 0,003 (2)
67	0,015 ± 0,006 (2)
68	0,026 ± 0,004 (2)
69	0,03 ± 0,012 (3)
70	0,03 ± 0,001 (2)
71	0,008 ± 0,002 (2)
72	0,036 ± 0,009 (2)
73	0,016 ± 0,005 (2)
74	0,18 ± 0,04 (2)
75	0,038 ± 0,018 (2)
76	0,024 ± 0,003 (2)
77	0,15 ± 0 (2)
78	0,094 ± 0,006 (2)
79	0,02 ± 0,005 (2)
80	0,055 ± 0,015 (2)
81	0,185 ± 0,015 (2)
82	0,11 ± 0,031 (2)
83	0,019 ± 0,006 (2)
84	0,01 ± 0,002 (2)
85	0,03 ± 0,008 (2)
86	0,026 ± 0,008 (2)
87	0,087 ± 0,033 (2)
88	2,95 ± 0,15 (2)
89	0,455 ± 0,095 (2)
90	0,083 ± 0,003 (2)
91	0,092 ± 0,027 (2)
92	0,082 ± 0,015 (2)
93	0,215 ± 0,005 (2)
94	0,016 ± 0,006 (2)
95	0,024 ± 0,012 (2)
96	0,02 ± 0,009 (2)
97	0,11 ± 0,02 (2)
98	0,016 ± 0,007 (3)
99	0,038 ± 0,008 (2)
100	0,155 ± 0,025 (2)
101	1,185 ± 0,215 (2)
102	0,024 ± 0,005 (2)
103	0,018 ± 0,008 (2)
104	0,069 ± 0,023 (3)

Compuesto	Ensayo de enlace bacteriano IC ₅₀ (mm)
105	0,006 ± 0,002 (13)
106	0,435 ± 0,115 (2)
107	0,005 ± 0,001 (7)
108	0,158 ± 0,061 (2)
109	0,008 ± 0,004 (3)
110	0,003 ± 0,001 (3)
111	0,006 ± 0,002 (4)
112	0,068 ± 0,011 (2)
113	0,015 ± 0,011 (3)
114	0,001 ± 0,001 (4)
115	0,004 ± 0,0006 (2)
116	0,03 ± 0,013 (3)
117	0,015 ± 0,008 (3)
118	0,002 ± 0,0007 (4)
119	0,0006 ± 0,0002 (3)
120	0,003 ± 0,002 (2)
121	0,006 ± 0,0008 (2)
122	0,0006 ± 0,0003 (2)
123	0,001 ± 0,0005 (2)
124	0,65 ± 0,55 (2)
125	0,011 ± 0,011 (4)
126	0,008 ± 0 (2)
127	N/A
128	N/A
129	0,011 ± 0,006 (3)

N/A = no disponible

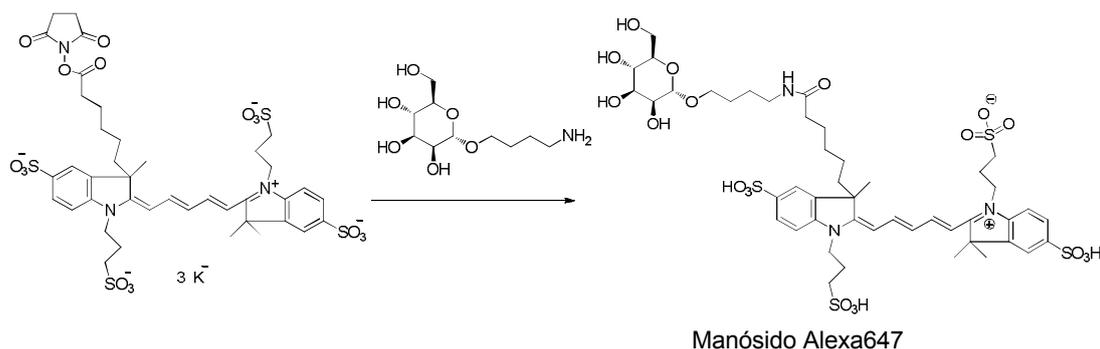
Ensayo de enlace competitivo

5 Los primeros 177 aminoácidos de la proteína FimH se pueden expresar como una proteína de fusión con trombina en un plásmido pET21b en bacterias. Esta secuencia de proteína FimH contiene el dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD) y se denomina FimH-CRD. Después de la expresión bacteriana de la proteína, la proteína FimH-CRD se purifica hasta la homogeneidad y la trombina tag se elimina por separación por exclusión de proteasa.

10 Un ensayo de enlace competitivo por polarización de fluorescencia se realiza usando 5 nM de la sonda de manósido Alexa 647 y 60 nM del FimH-CRD. Las muestras se someten a ensayo en una placa de microtítulo de 384 pocillos de volumen bajo en un volumen final de 20 µl. Las condiciones de solución amortiguadora de ensayo final son las siguientes, 50 mM Tris-Cl, pH 7,0, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM β-mercaptoetanol, 0,05% BSA y 2,5% DMSO. Dos ensayos se realizan por FimH, denominados ensayo 1 o ensayo 2. Las condiciones de ensayo son las mismas para ambos ensayos excepto por lo siguiente: el ensayo 1 presenta unos compuestos preparados por dilución manual en un factor de dilución en serie con respuesta de dosis de 12 puntos mientras que el ensayo 2 presenta unos compuestos preparados por un sistema de robótica también a través de un factor de dilución en serie (respuesta de dosis de 12 puntos) e inicialmente preparado en duplicado en placas de fondo redondo de polipropileno Corning de 384 pocillos. Las placas de ensayo 2 presentan un compuesto que se congela a continuación y se debe descongelar antes de su uso. Inicialmente la sonda Alexa 647 y el FimH-CRD se agregan a la solución amortiguadora de ensayo y a continuación 0,5 µl de compuesto de prueba (ensayo 1 o 2) entre 0,4 nM a concentración final 75 µM se agregan (12 puntos de titulación con dilución en serie de 3 veces). Los pocillos de control para la sonda Alexa 647 se preparan con las mismas condiciones excepto para la adición de la proteína FimH-CRD. Las placas a continuación se incuban durante 5 hrs a temperatura ambiente a oscuras y bajo condiciones húmedas para evitar el secado. Las placas se leen usando el lector de placa multimodo SpectraMax Paradigm y el cartucho de detección de polarización fluorescente apropiado (Alexa-647).

La sonda de manósido Alexa 647 se prepara usando el procedimiento similar del que se informa para el manósido FAM (Han, Z. *et al.*, 2010, J. Med. Chem., 53, 4779) y se describe en el esquema a continuación.

30



A una solución agitada de color azul de (2S,3S,4S,5S,6R)-2-(4-aminobutoxi)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol (2,21 mg, 0,009 mmol) y (2E)-2-[(2E,4E)-5-[3,3-dimetil-5-sulfonato-1-(3-sulfonatopropil)indol-1-ium-2-il]penta-2,4-dienilideno]-3-[6-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi-6-oxo-hexil]-3-metil-1-(3-sulfonatopropil)indolina-5-sulfonato (ion de potasio (3)) (4,9 mg, 0,0044 mmol) en DMF (44 μ l) se le añade Et₃N (5,4 mg, 7,0 μ l, 0,053 mmol) a TA. La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche, se concentra, disuelve en agua y purifica en cartucho de gel de sílice 12 g C-18 en un sistema Isolera usando acetonitrilo en agua (0 hasta 40%, 10 CV) y seguido por liofilización para proporcionar una sonda de manósido Alexa 647 (3,3 mg, 34%) como sólido color azul profundo.

Los valores K_d de los compuestos se determinan a partir de las curvas de respuesta de dosis usando doce concentraciones por compuesto en duplicado. Las curvas se ajustan a puntos de datos usando análisis de desplazamiento competitivo de polarización de fluorescencia, y se interpolan K_ds a partir de las curvas resultantes usando software GraphPad Prism, versión 50,4 (software GraphPad Inc., San Diego, CA, USA).

Ensayo de estabilidad de heces de ratón

El ensayo de estabilidad de las heces de ratón se puede usar para medir la estabilidad de antagonistas FimH en un ambiente que imita el intestino. Las muestras de heces de ratón frescas de un número de animales (al menos 4) se homogeneizan con 10 volúmenes (p/v) de 100 mM de solución amortiguadora de fosfato de potasio (pH 6,5) usando un dispositivo Stomacher. La mezcla de heces se centrifuga a continuación 5 min a 2000g y el sobrenadante se recoge para incubación. Los compuestos que van a tratarse se marcan en 100 μ M en el sobrenadante de heces e incuban a 37°C hasta 6 horas. La reacción enzimática se detiene al agregar 9 volúmenes de acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0,1% y un estándar interno. La mezcla se centrifuga y los sobrenadantes se analizan por HPLC-MS/MS para evaluar el porcentaje de precursor restante con respecto a una muestra control. Los compuestos de la presente invención son inesperadamente y sorprendentemente estables comparados con compuestos similares en los que la porción de manosa no se modifica (ver compuesto A).

Compuesto	Estructura	Estabilidad de heces de ratón <i>in vitro</i> - % de precursor restante en 6h
A		0
4		108
6		108

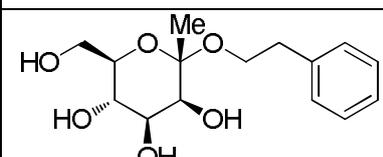
Compuesto	Estructura	Estabilidad de heces de ratón <i>in vitro</i> - % de precursor restante en 6h
12		118
26		101
27		93
36		81

Ensayo de estabilidad de heces humanas

5 El ensayo de estabilidad de heces humanas se puede usar para medir la estabilidad de antagonistas FimH en un ambiente que imita el intestino. Las muestras de heces humanas frescas de 3 donadores se homogeneizan con 10 volúmenes (p/v) de solución amortiguadora de fosfato de potasio 100 mM (pH 6,5) usando un dispositivo Stomacher. La mezcla de heces se centrifuga a continuación 5 min en 2000 g y el sobrenadante se recoge para incubaciones. Los compuestos que se van a tratar se marcan en 100 μ M en sobrenadante de heces e incuban a 37 C hasta 24 horas. La reacción enzimática se detiene al agregar 9 volúmenes de acetonitrilo que contienen ácido fórmico 0,1% y estándar interno. La mezcla se centrifuga y los sobrenadantes se analizan por HPLC-MS/MS para evaluar el porcentaje de precursor restante relativo a una muestra de control. Los compuestos de la presente invención son inesperadamente y sorprendentemente estables comparados con compuestos similares en los que la porción de manosa no se modifica (ver compuesto A).

10

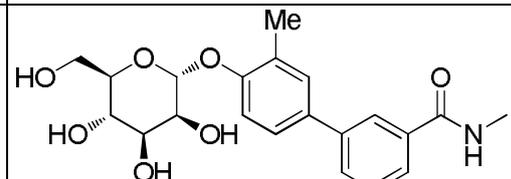
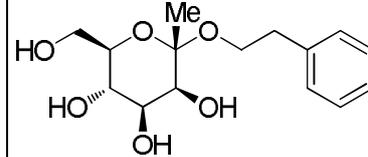
Compuesto	Estructura	Estabilidad de heces humanas <i>in vitro</i> - % Precursor restante en 24h
A		35%
25		107%
33		105%

Compuesto	Estructura	Estabilidad de heces humanas <i>in vitro</i> - % Precursor restante en 24h
36		99%

Estudio de excreción de ratón que sigue a dosificación oral de antagonista FimH

5 Los ratones se dosifican 10 mg/kg oralmente (10 ml/kg; 0,5% metocel) con antagonistas FimH y la orina y las heces se recogen en hielo hasta 72h en jaulas de excreción. Tras su recogida, las muestras de heces se diluyen con 10 volúmenes de agua y se homogeneizan usando un dispositivo Stomacher. La mezcla de heces y las muestras de orina se apagan a continuación con acetonitrilo que contiene un estándar interno, se centrifugan, y los sobrenadantes se diluyen a continuación con 1 volumen de agua antes del análisis por HPLC-MS/MS en modo SRM. Los compuestos de la presente invención son inesperadamente y sorprendentemente estables comparados con los compuestos similares en los que la porción de manosa no se modifica (ver compuesto A).

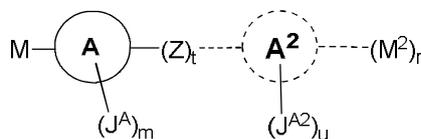
10

Nº Compuesto	Estructura	% de dosis oral recuperado intacto en heces de ratones	% de dosis oral recuperado intacto en orina de ratones
A		8,4%	0,20%
36		108%	0,90%

15 Aunque se ha descrito un número de formas de realización de la presente invención, resulta evidente que estos ejemplos básicos se pueden modificar para proporcionar otras formas de realización que utilizan los compuestos, métodos, y procedimientos de la presente invención. Por lo tanto, debe apreciarse que el alcance de la presente invención es definido por las reivindicaciones adjuntas en lugar de las formas de realización específicas que se han representado a título de ejemplo en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



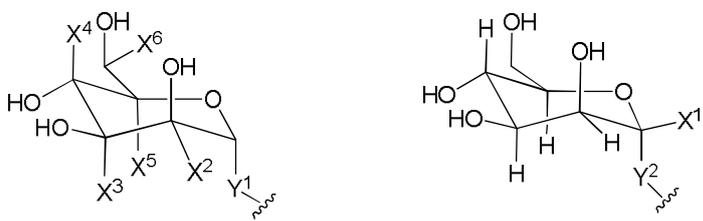
5

I

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

10

cada M y M² es independientemente



en el que:

15

Y¹ es -O-, -O(alifático de C₁-C₄)-, -O(alifático de haloC₁-C₄)-, -S-, -S(alifático de C₁-C₄)-, -S(O)_p-, -S(O)_p(alifático de C₁-C₄)-, o -alifático de (C₁-C₆);

20

Y² es -O(alifático de C₁-C₄)-, -O(alifático de haloC₁-C₄)-, -S(alifático de C₁-C₄)-, -SO₂(alifático de C₁-C₄)-, o -alifático de (C₁-C₆);

X¹ es metilo o -U¹-V¹; X¹ se sustituye opcionalmente con 1-4 casos de halo;

25

U¹ es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

V¹ es un alifático de C₁-C₁₀ en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

30

X² es H, alifático de C₁-C₁₀, -U²-V², o -U²-V²-Q;

U² es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

35

V² es un alifático de C₁-C₁₀ en el que hasta cuatro unidades de metileno se pueden reemplazar opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

Q es un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros que presenta 0-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

40

en el que X² se sustituye opcionalmente con 1-4 casos de halo, CN, NO₂, o alifático de C₁-C₁₀ en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, o -S(O)-, o -S(O)₂-;

cada X³, X⁴, X⁵, y X⁶ es independientemente H o alquilo de C₁₋₃;

45

con la condición de que únicamente uno de X², X³, X⁴, X⁵ y X⁶ no sea H;

el anillo A es cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o heteroarilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

50

el anillo A² está opcionalmente ausente, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros;

Z es -CH=CH-, -C≡C-, o anillo B que se sustituye por (J^B)_n;

el anillo B es cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que dicho heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

cada J^A, J^{A2}, y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, oxo, cicloalquilo de C₃₋₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C_{1-C6})-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_{1-C6})-, (cicloalquilo de C₃₋₈)-(alquilo de C_{1-C6})-, (heterociclilo de 3-8 miembros)-(alquilo de C_{1-C6})-, o un alifático de C_{1-C12}; en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_{1-C12} o hasta tres unidades de metileno del alquilo de C_{1-C6} se pueden reemplazar opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O); cada J^A, J^{A2}, y J^B es independientemente y opcionalmente sustituido con 1-5 casos de halo, CN, NO₂, o alifático de C_{1-C10} en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C_{1-C10} pueden ser reemplazadas opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, o -S(O)-, o -S(O)₂-;

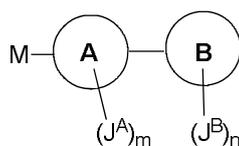
R y R² son cada uno independientemente H, alifático de C_{1-C6}, o cicloalquilo de C₃₋₆;

cada m, n, y u es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

cada t y r es independientemente 0 o 1; y

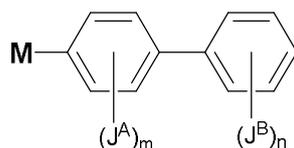
cada p y q es independientemente 1 o 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A² está ausente; r y q son 0; t es 1; y Z es el anillo B como se representa en la fórmula la:



Ia.

3. Compuesto según la reivindicación 2, como se representa en la fórmula II:

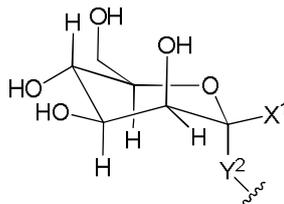


Fórmula II.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que

J^A es halo, halo alifático de C₁₋₄, alifático de C₁₋₄, -O(alifático de C₁₋₄); y J^B es NO₂, C(O)N(R)₂, C(O)OR, o CONH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH₂.

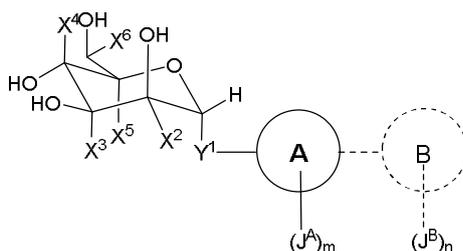
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que M es



e Y² es -O-.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X¹ es metilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como se representa mediante la fórmula A:



Fórmula A

5 en el que

Y¹ es -O-, -O(alquilo de C₁-C₄)-, -S-, -S(alquilo de C₁-C₄)-, -S(O)_p-, -SO_p (alquilo de C₁-C₄)-, o -alifático de (C₁-C₆);

10 X² es H, alifático de C₁-C₁₀, -U²-V², o -U²-V²-Q;

U² es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

15 V² es un alifático de C₁-C₁₀ en el que hasta cuatro unidades de metileno pueden ser reemplazadas opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

Q es un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3-8 miembros que presenta 0-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

20 en el que X² se sustituye opcionalmente con 1-4 casos de halo, CN, NO₂, o alifático de C₁-C₁₀ en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ pueden ser reemplazadas opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, o -S(O)-, o -S(O)₂-;

25 R² es H, alifático de C₁-C₆, o cicloalquilo de C₃₋₆;

cada X³, X⁴, y X⁶ es independientemente H o alquilo de C₁₋₃;

X⁵ es H;

30 con la condición de que únicamente uno de X², X³, X⁴ y X⁶ no sea H;

el anillo A es cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o heteroarilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; el anillo A está unido opcionalmente al anillo B;

35 el anillo B se encuentra ausente, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que dicho heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

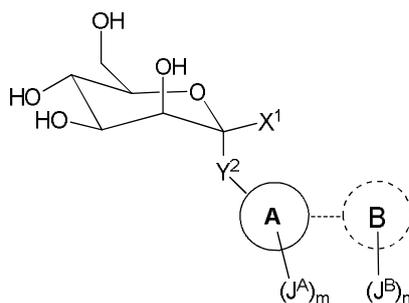
40 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C₃₋₈, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C₆₋₁₀)-(alquilo de C₁-C₆)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C₁-C₆)-, o un alifático de C₁-C₁₂ en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ pueden ser reemplazadas opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y opcionalmente sustituido con 1-5 casos de halo, CN, o NO₂;

45 R es H, alifático de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃₋₆, C(O)OH, C(O)O(alquilo de C₁₋₄), o C(O)(alquilo de C₁₋₄);

cada m y n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

50 cada p y q es independientemente 1 o 2.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como se representa mediante la fórmula B:



Fórmula B

5 en el que

Y^2 es -O(alquilo de C_1-C_4)-, -S(alquilo de C_1-C_4)-, -S(O)-, -SO₂(alquilo de C_1-C_4)-, o -alquilo de (C_1-C_6);

10 X^1 es metilo o -U¹-V¹; X^1 se sustituye opcionalmente con 1-4 casos de halo;

U^1 es -(CH₂)_q- o -C(O)-;

15 V^1 es un alifático de C_1-C_{10} en el que hasta cuatro unidades de metileno pueden ser reemplazadas opcionalmente con -O-, -NR²-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, o P(O);

el anillo A es cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6-10 , o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que el heterociclilo o heteroarilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; el anillo A está unido opcionalmente al anillo B;

20 el anillo B se encuentra ausente, cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo de C_6-10 , o heteroarilo de 5-14 miembros; en el que dicho heterociclilo o heterociclilo independientemente presenta 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre;

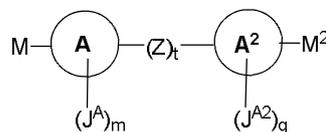
25 cada J^A y J^B es independientemente halógeno, CN, NO₂, cicloalquilo de C_3-8 , heterociclilo de 3-8 miembros, arilo de C_6-10 , heteroarilo de 5-10 miembros, (arilo de C_6-10)-(alquilo de C_1-C_6)-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-(alquilo de C_1-C_6)-, o un alifático de C_1-C_{12} en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} pueden ser reemplazadas opcionalmente con -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, -SO₂-, o P(O); cada J^A y J^B es independientemente y opcionalmente sustituido con 1-5 casos de halo, CN, o NO₂;

30 R es H, alifático de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-6 , C(O)OH, C(O)O(alquilo de C_1-4), o C(O)(alquilo de C_1-4);

cada m y n es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

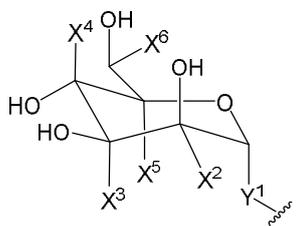
35 cada p y q es independientemente 1 o 2.

9. Compuesto según la reivindicación 1, como se representa mediante la fórmula III:



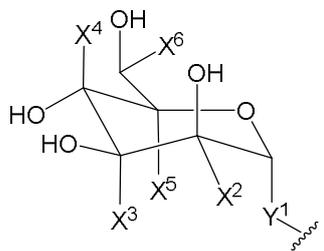
Fórmula III.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que M es

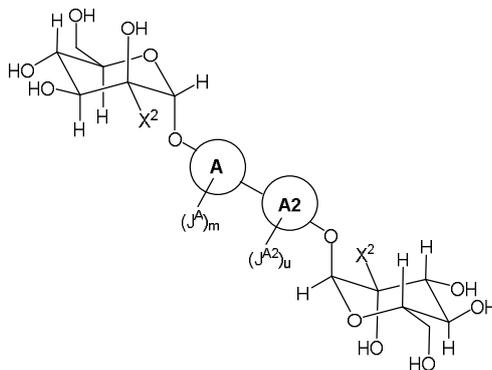


45

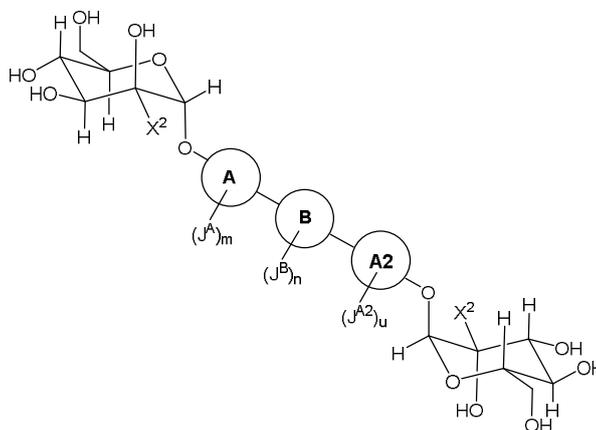
y M² es



- 5 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que Y¹ es O y X² es metilo.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que t es 1 y Z es fenilo o piridilo.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que t es 0.
- 10 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el anillo A y el anillo A² son fenilo.
15. Compuesto según la reivindicación 1, como se representa mediante la fórmula E:



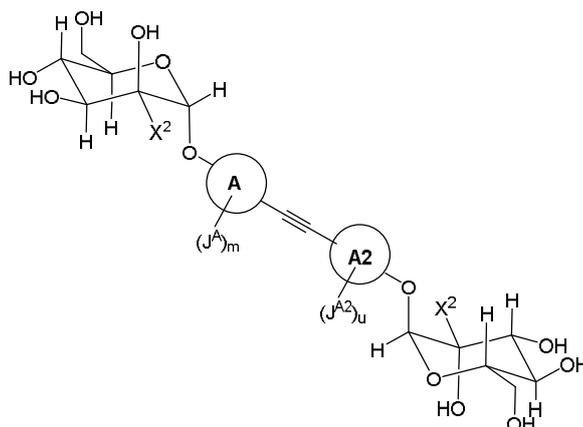
- 15 16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que el anillo A y el anillo A² son fenilo.
- 20 17. Compuesto según la reivindicación 15 o 16, en el que X² es metilo.
18. Compuesto según las reivindicaciones 15 a 17, en el que J^A y J^{A2} cada uno es independientemente CN, metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, OCH₃, u OCF₃.
- 25 19. Compuesto según la reivindicación 1, como se representa mediante la fórmula F:



- 30 19. Compuesto según la reivindicación 1, como se representa mediante la fórmula F:

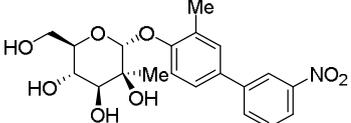
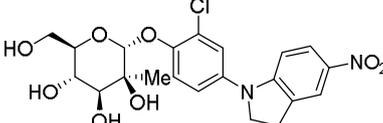
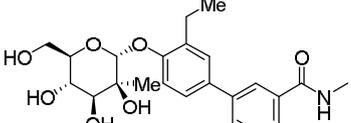
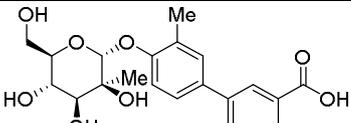
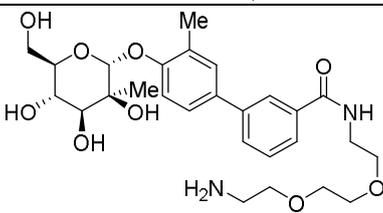
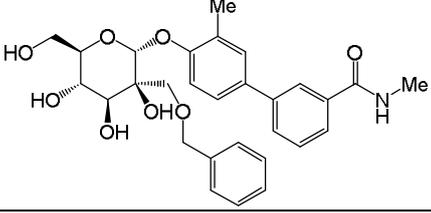
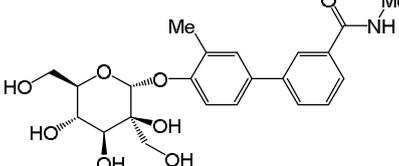
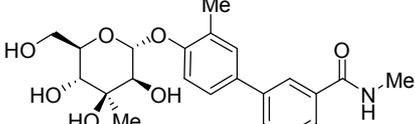
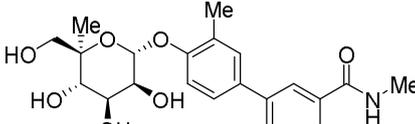
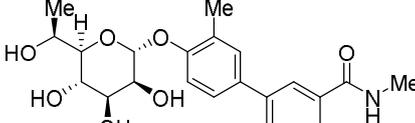
Fórmula F.

20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que el anillo A y el anillo A² son fenilo.
21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que el anillo B es cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o piridilo.
- 5 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que J^A y J^{A2} son cada uno independientemente CN, halo, alquilo de C₁₋₆, en el que hasta una unidad de metileno de dicho alquilo de C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente con O, S, NH, N(alquilo de C₁₋₆), C(O), S(O), o S(O)₂ sustituido con 1-3 casos de halo.
- 10 23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que J^A y J^{A2} son cada uno independientemente metilo; m es 1; y u es 1.
24. Compuesto según la reivindicación 1, como se representa mediante la fórmula G:



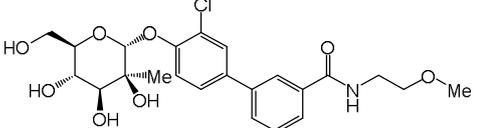
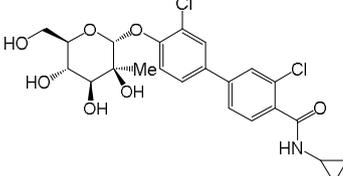
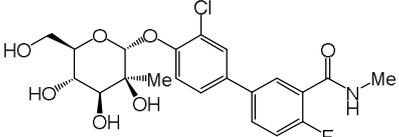
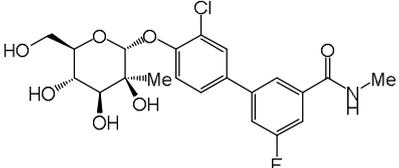
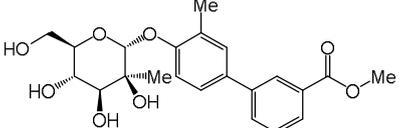
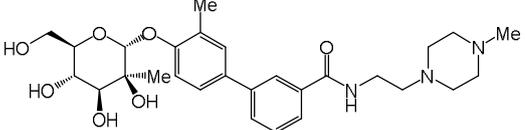
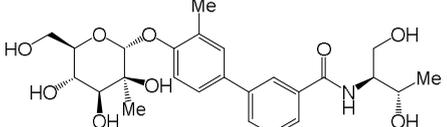
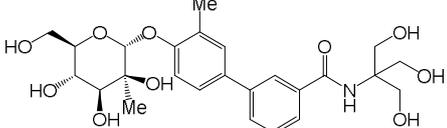
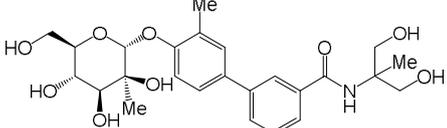
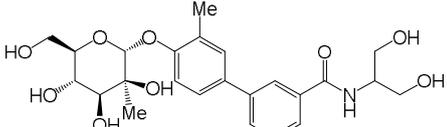
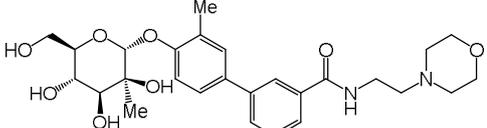
- 15 Fórmula G.
- 20 en particular en el que X² es metilo; el anillo A y el anillo A² son fenilo; J^A y J^B son cada uno independientemente metilo; m es 1; y n es 1.
25. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es seleccionado de entre uno de los siguientes:

Número de compuesto	Estructura
13	
14	
15	
16	
17	

Número de compuesto	Estructura
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

Número de compuesto	Estructura
28	
29	
30	
31	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

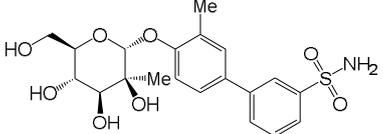
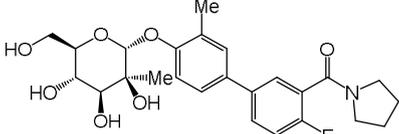
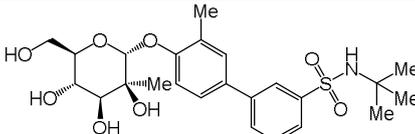
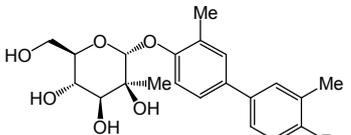
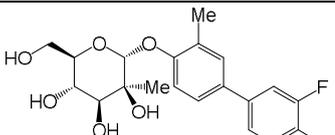
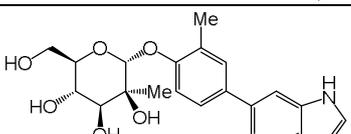
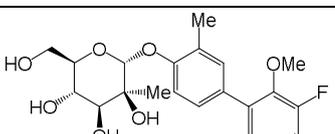
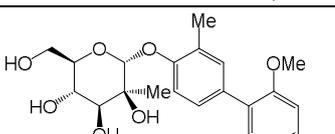
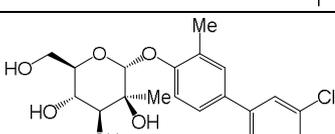
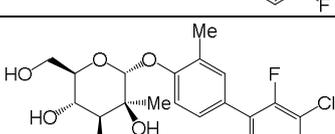
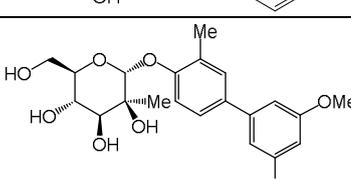
Número de compuesto	Estructura
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

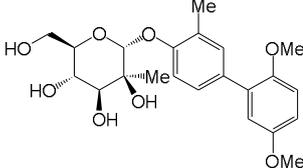
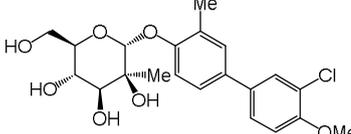
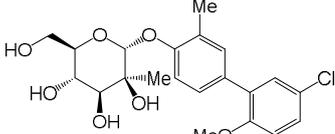
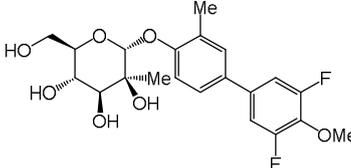
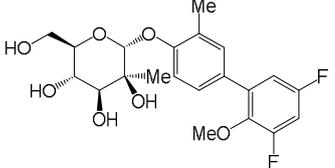
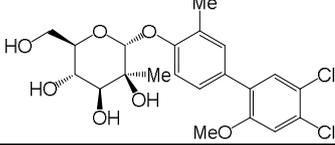
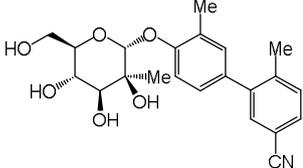
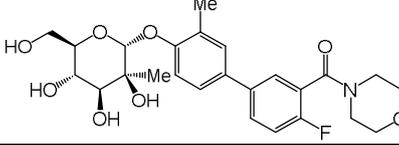
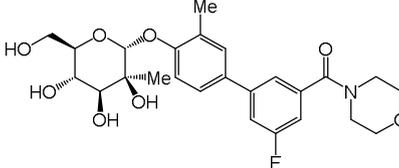
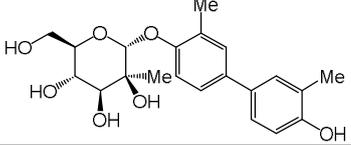
Número de compuesto	Estructura
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

Número de compuesto	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

ES 2 677 115 T3

Número de compuesto	Estructura
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

Número de compuesto	Estructura
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

Número de compuesto	Estructura
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

Número de compuesto	Estructura
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

Número de compuesto	Estructura
114	
115	
116	
117	
119	
120	
121	
122	
123	

26. Composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición según la reivindicación 26, para su utilización en el tratamiento o la prevención de una infección por bacterias en un sujeto.

- 5 28. Compuesto o composición para su utilización según la reivindicación 27, en el/la que la infección por bacterias es una infección de las vías urinarias, la enfermedad intestinal inflamatoria , la colitis o la enfermedad de Crohn.