

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 975**

51 Int. Cl.:

C07H 15/26	(2006.01)	A61K 31/433	(2006.01)
C07H 19/056	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/7048	(2006.01)	C07D 309/10	(2006.01)
A61K 31/7056	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/502	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 407/14	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)		
A61K 31/385	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/US2013/076086**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100158**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13818136 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2935302**

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

30 Prioridad:

18.12.2012 US 201261738620 P
15.03.2013 US 201361788241 P
06.09.2013 US 201361874501 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RAMTOHUL, YEEMAN, K.;
DAS, SANJOY, KUMAR;
CADILHAC, CAROLINE;
REDDY, THUMKUNTA, JAGADEESWAR;
VAILLANCOURT, LOUIS;
GALLANT, MICHEL;
LIU, BINGCAN;
DIETRICH, EVELYNE;
VALLEE, FREDERIC;
MARTEL, JULIEN y
POISSON, CARL

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 685 975 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 **Descripción de las figuras**

- Figura 1: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto 162, forma cristalina A
 Figura 2: Difractograma de polvo de rayos X del compuesto 162
 Figura 3: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto 202, forma cristalina A
 10 Figura 4: Difractograma de polvo de rayos X del compuesto 202
 Figura 5: Rastro del análisis gravimétrico térmico (TGA) del compuesto 202

Antecedentes de la invención

15 La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es un trastorno inflamatorio crónico complejo, siendo dos de las formas más comunes la colitis ulcerativa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD). La IBD es una enfermedad multifactorial que resulta de una combinación de factores genéticos predispuestos, activadores ambientales, disbiosis de la microbiota gastrointestinal y una inapropiada respuesta inflamatoria (Man et al., 2011, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, Mar, 8(3):152-68).

20 Varios estudios sobre las comunidades bacterianas fecales y asociadas con la mucosa han demostrado que la microbiota de pacientes con la enfermedad de Crohn (CD) difiere de aquellos con controles saludables, así como con aquellos pacientes con colitis ulcerativa (UC). A pesar de que los cambios de los que se informa no son siempre consistentes, los números de *Escherichia coli* generalmente están aumentados, mientras Firmicutes son escasos en los pacientes CD (Peterson et al., 2008, Cell Host Microbe, 3: 17-27; Frank et al., 2007, Proc. Natl. Acad. Sci., 104:13780-13785). Si estos cambios son factores causantes o consecuencias de inflamación, aún sigue estando en controversia. A la fecha, se han propuesto varios patógenos como agentes causantes. En particular, se ha informado del *E. coli* adherente-invasivo (AIEC) como el más prevalente en pacientes CD que en controles en varios países (Reino Unido, Francia y EUA) (Darfeuille-Michaud et al., 2004, Gastroenterology, 127:412-421; Martínez-Medina et al., 2009, Inflamm Bowel Dis., 15:872-882). Las cepas AIEC se han aislado de lesiones del íleo en ~35% de los pacientes CD comparados con ~5% de sujetos sanos. Una de las características de AIEC es su habilidad para adherirse e invadir las células epiteliales. Es conocido a partir de varios modelos que la unión de las adhesinas expresadas en la superficie de la célula bacteriana con los receptores glicosilados definidos en la superficie del tejido hospedador se considera como una etapa inicial y crítica en la patogénesis, abriendo a continuación una nueva vía para la terapia tal como el bloqueo de la interacción entre pili de tipo 1 y CEACAM6, un receptor hospedador conocido de 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, la inhibición de la adhesión, y en consecuencia la replicación intracelular de AIEC en células epiteliales, puede prevenir el establecimiento de una infección en la submucosa que conduce a la inflamación de la mucosa y la alteración de la barrera epitelial.

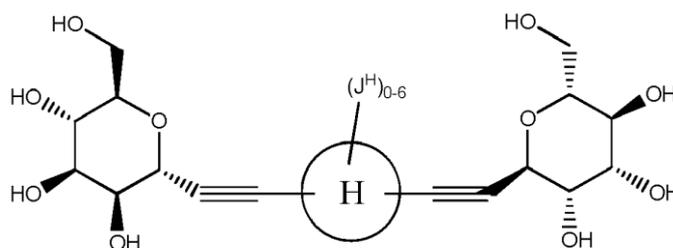
También se ha demostrado recientemente que los antagonistas FimH son potencialmente efectivos en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (J. Med. Chem. 2010, 53, 8627-8641).

45 El documento WO 2011/050323 divulga unos derivados de manosa útiles en el tratamiento de las infecciones por bacterias que implican la *E-coli* invasiva adherente (AIEC). Son divulgados en particular los compuestos divalentes, que no comprenden ningún grupo alquino.

Sumario de la invención

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

55 Los compuestos de la presente invención se representan por la siguiente estructura de la fórmula (ID), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula ID

en la que Z es como se describe en la presente memoria.

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

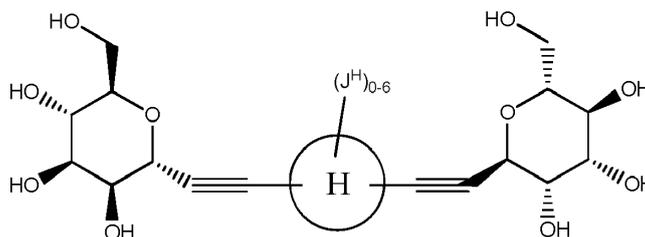
10 La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la composición descrita en la presente memoria. La presente invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la Invención

- 15 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 enfermedades inflamatorias intestinales (IBD).

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

20

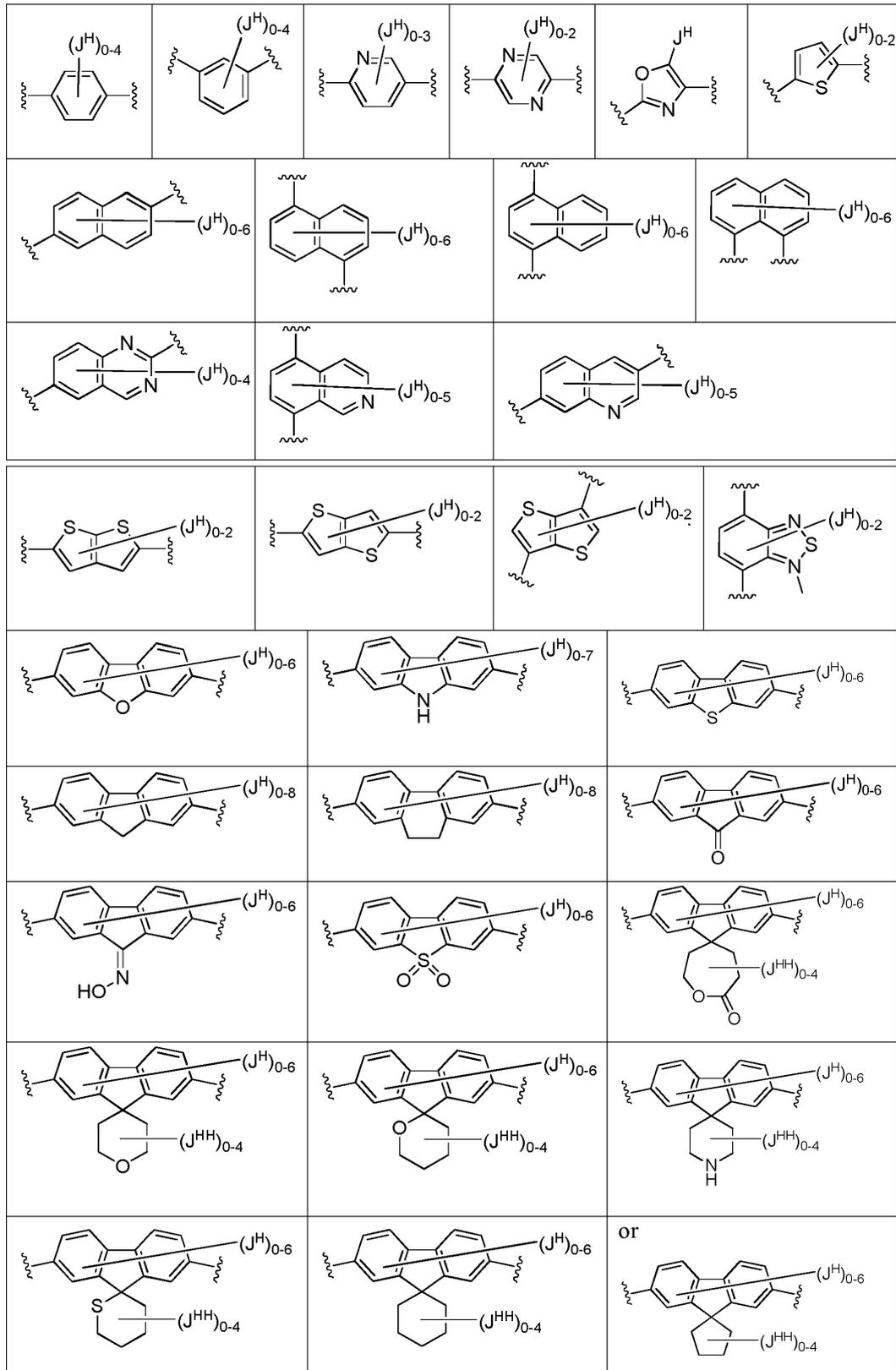


ID.

25 En algunas formas de realización, el anillo H es anillo aromático monocíclico de 5-6 opcionalmente sustituido, opcionalmente con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-12 miembros opcionalmente con 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo aromático tricíclico de 10-14 opcionalmente con 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Para una mayor claridad, un anillo bicíclico o tricíclico se considera un anillo aromático si contiene al menos un anillo aromático.

30 En otras formas de realización, el anillo H es fenilo, naftilo, tienilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, tieniltiofenilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzotiadiazolilo, o fluorenilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, el anillo H es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

35 De acuerdo con otra forma de realización, el anillo H, junto con J^H y J^{HH} , se seleccionan de entre los siguientes:



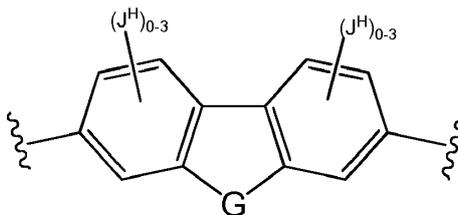
5 En algunas formas de realización, J^H es halógeno, oxo, CN , X^J , Q^J , o X^J-Q^J ; en el que X^J es alifático de C_1-C_{10} , en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH$, N (alifático de C_1-C_6), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$; Q^J es fenilo; y

J^H está opcionalmente sustituido con 0-3 casos de halo o 0-1 casos de CN .

En algunas formas de realización, el anillo H es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

5 En otras formas de realización, J^H es halógeno, CN, $-C(CH_3)_2CN$, cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, $-O-CH_2$ fenilo, o alquilo de C_{1-6} en el que hasta una unidad de metileno está opcionalmente reemplazada con $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N$ (alquilo de C_{1-6})-, o $-C(O)-$. Todavía en otras formas de realización, anillo H es fenilo y J^H es halo, CN, $-C(CH_3)_2CN$, cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, CH_2 fenilo, $-O-CH_2$ fenilo, o alquilo de C_{1-6} en el que hasta una unidad de metileno está opcionalmente reemplazada con $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N$ (alquilo de C_{1-6})-, o $-C(=O)-$. En algunas formas de realización, J^H está opcionalmente sustituido con 0-3 halo o 0-1 CN.

10 De acuerdo con otra forma de realización, anillo H es



15 en el que G es O, S, S(O), S(O)₂, CF₂, C(J^{H1})(J^{H2}), $-C(J^{H3})_2-C(J^{H4})_2-$, o N(J^{H5});

J^{H1} es H, OH, o alquilo de C_{1-6} en el que hasta dos unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH-$, $-NH$ (alifático de C_1-C_6)-, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$; J^{H1} está opcional e independientemente sustituido con 1-3 casos de OH;

20 J^{H2} es X^{JH} , Q^{JH} , o $X^{JH}-Q^{JH}$; J^{H2} está opcionalmente sustituido con 1-3 casos de OH;

X^{JH} es alquilo de C_{1-6} en el que hasta 3 unidades de metileno de alquilo de C_{1-6} están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH$, N(alifático de C_1-C_6), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

25 Q^{JH} es cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, o un heterocicilo monocíclico de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

o J^{H1} y J^{H2} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=N-OH$, $C=O$, o anillo HH;

30 el anillo HH es anillo monocíclico saturado de 5-7 miembros con 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-4 casos de J^{HH} ;

J^{HH} es halo, CN, X^J , Q^J , o X^J-Q^J ;

35 J^{H5} es X^J , Q^J , o X^J-Q^J ;

X^J es un alifático de C_1-C_{10} , en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH$, N(alifático de C_1-C_6), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$; X^J está opcionalmente sustituido con 0-6 casos de halo o 0-1 casos de CN;

40 Q^J es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o aromático opcionalmente con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o aromático opcionalmente con 1-6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada Q^J está opcionalmente sustituido con 1-6 casos de halógeno, oxo, CN, NO₂ o alifático de C_1-C_6 en el que hasta 3 unidades de metileno del alifático de C_1-C_6 están opcionalmente reemplazadas con O, NR, S, o CO;

50 cada J^H , J^{H3} , y J^{H4} es independientemente H, halo, CN, o alifático de C_1-C_{10} , en el que hasta tres unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH$, N(alifático de C_1-C_6), S, $-C(O)-$, $-S(O)-$, o S(O)₂; cada J^H , J^{H3} , y J^{H4} está independientemente y opcionalmente sustituido con 0-2 casos de halo, OH, o alquilo de C_{1-4} o con 1 caso de CN; y

R es H o alquilo de C_{1-4} .

55 En algunas formas de realización,

G es C(J^{H1})(J^{H2});

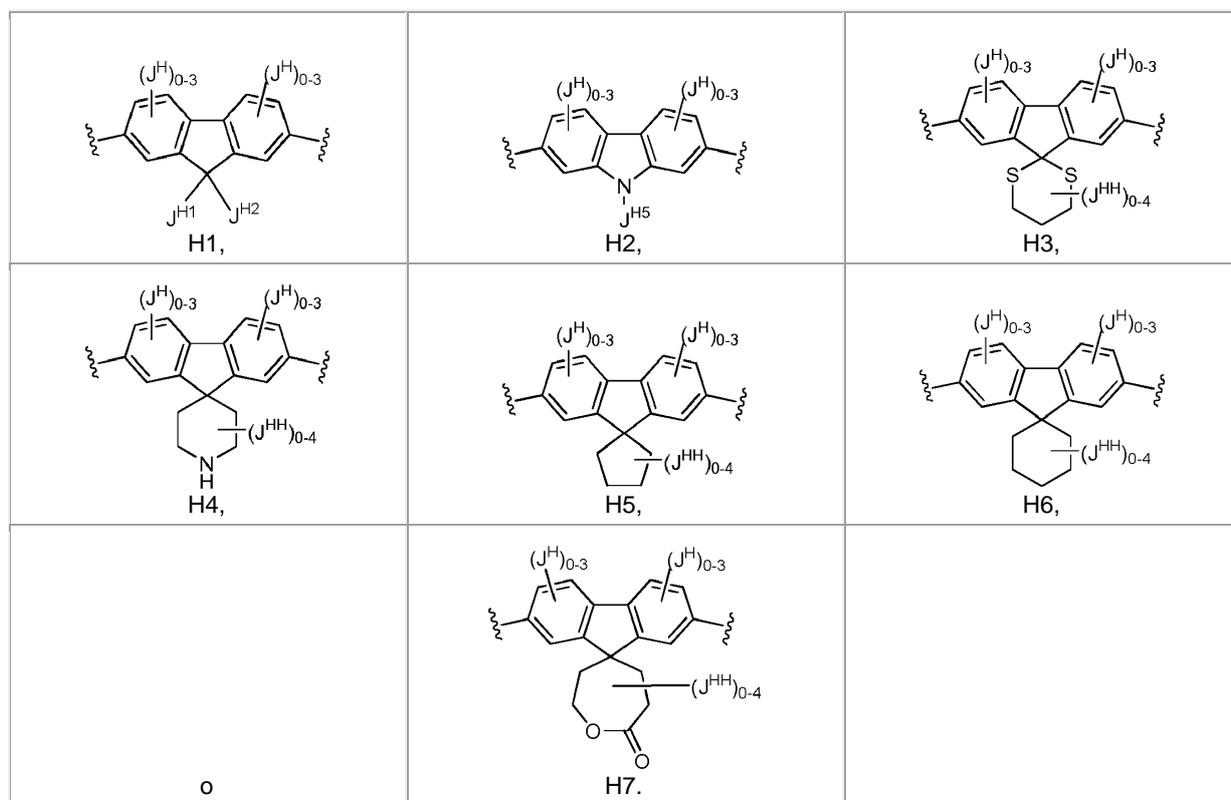
J^{H1} es OH, F, o $-CH_2CH_2OH$;

J^{H2} es OH, CH₃, ciclopropilo, F, CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, o fenilo opcionalmente sustituido con OCH₃;

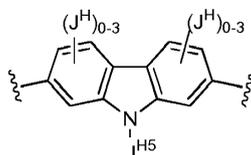
5 o J^{H1} y J^{H2} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman =N-OH o un anillo monocíclico saturado de 6-miembros con 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆, OH, NH₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)C(CH₃)₂OH, o -S(O)₂CH₃.

10 En algunas formas de realización, el anillo HH es seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,3-ditanilo, o tetrahidropirranilo. En algunas formas de realización, X^{JH} es alquilo de C₁₋₆ y Q^{JH} es cicloalifático de C₃₋₆, oxetanilo, tetrahidropirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo.

15 De acuerdo con otra forma de realización, el anillo H, junto con el anillo HH, se seleccionan de una de las siguientes fórmulas:



De acuerdo con otra forma de realización, el anillo H es H2:



H2.

20

En algunas formas de realización,

J^{H5} es X^J , Q^J , o X^J-Q^J ; en el que

25

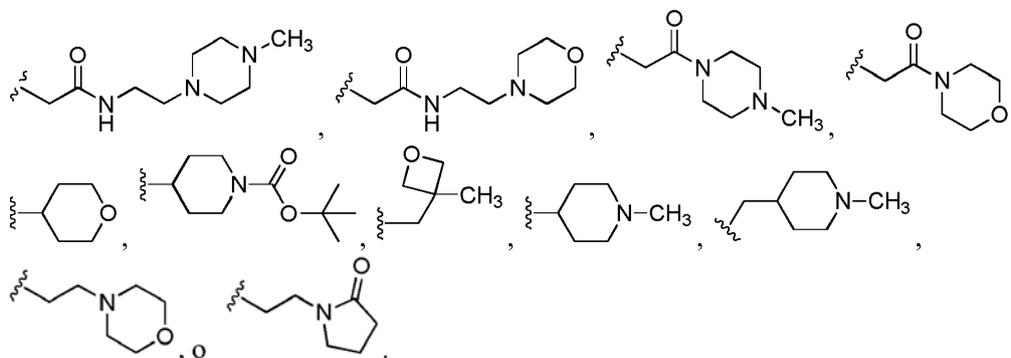
X^J es un alifático de C₁-C₁₀, en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH-, N(alifático de C₁-C₆), o -S-; X^J está opcionalmente sustituido con 1-2 casos de halo; y

30

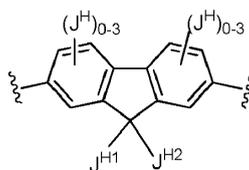
Q^J es un anillo monocíclico saturado de 3-6 miembros monocíclico con 1-2 heteroátomos seleccionados de

oxígeno, nitrógeno o azufre; Q^J está opcionalmente sustituido con 1-4 casos de halo, CN, NO_2 , oxo, o alifático de C^1-C^6 en el que hasta 3 unidades de metileno del alifático de C_1-C_6 están opcionalmente reemplazadas con O, NR, S, o CO.

- 5 En algunas formas de realización, J^{H5} es H, fenilo, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OD_3$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$,



De acuerdo con otra forma de realización, anillo H es H1;



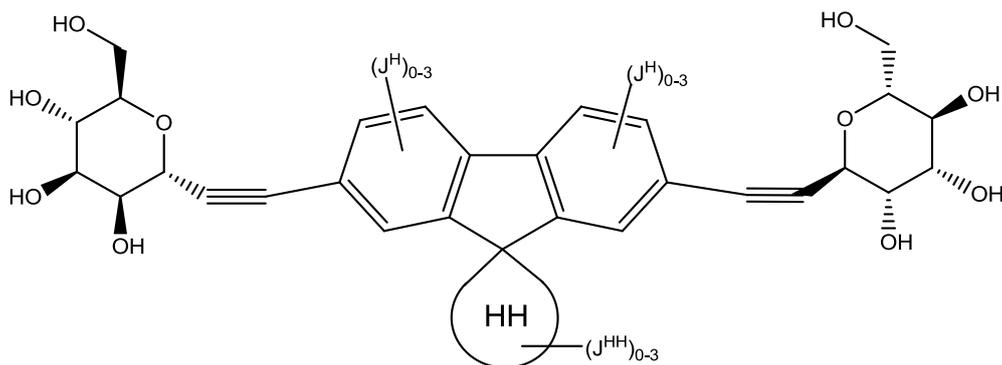
H1.

- 15 En algunas formas de realización,
 J^{H1} es H, OH, $-(alquilo\ de\ C_{1-4})OH$, o $-(alquilo\ de\ C_{1-4})OC(O)(alquilo\ de\ C_{1-4})$;
 20 J^{H2} es X^{JH} , Q^{JH} , o $X^{JH}-Q^{JH}$, en el que
 X^{JH} es alquilo de C_{1-6} en el que hasta 3 unidades de metileno de alquilo de C_{1-6} están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH$, N(alifático de C_1-C_6), o $-C(O)-$;
 25 Q^{JH} es cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo opcionalmente sustituido con $-O(alquilo\ de\ C_{1-4})$, o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} .

En otras formas de realización,

- 30 J^{H1} es H, OH, CH_2OH , CH_2CH_2OH , o $CH_2OC(O)CH_3$;
 J^{H2} es H, CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2C(O)OH$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2OC(O)CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, fenilo, 3-metosisfenilo, 4-metilpiperazinilo, o CH_2 -ciclohexilo; y
 35 J^H está ausente (es decir J^H es H o J^H está ausente).
 Todavía en otras formas de realización, X^{JH} es alquilo de C_{1-6} y Q^{JH} es cicloalifático de C_{3-6} , oxetanilo, tetrahidropirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo.

- 40 Otra forma de realización proporciona un compuesto con la fórmula ID-a:



ID-a.

5 En algunas formas de realización,

El anillo HH es un anillo monocíclico saturado de 3-8 miembros con 0-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

10 J^{HH} es X^J , Q^J , o X^J-Q^J ;

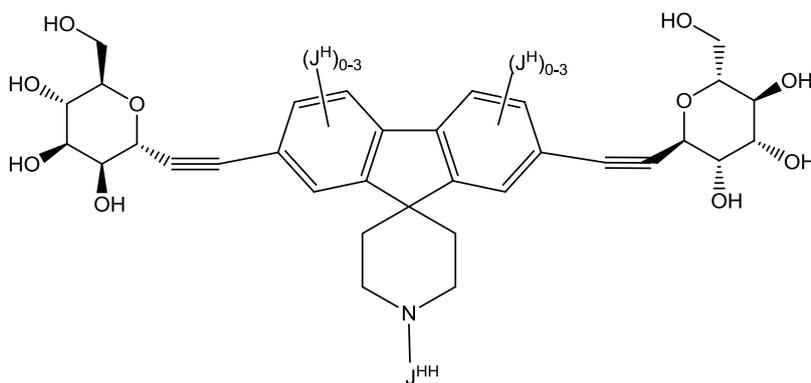
X^J es un alifático de C_1-C_{10} , en el que hasta cuatro unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C_1-C_6), -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-; X^J está opcionalmente sustituido con 0-6 casos de halo o 0-1 casos de CN;

15 Q^J es un anillo de 3-7 miembros monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático opcionalmente con 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada Q^J está opcionalmente sustituido con 1-6 casos de halógeno, CN, NO₂, o alifático de C_1-C_6 en el que hasta tres unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con O, NH, NH(alifático de C_1-C_6), S, C(O), S(O), o S(O)₂; y

20 J^H es halógeno, CN, NO₂, o alifático de C_1-C_6 en el que hasta tres unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con O, NH, NH(alifático de C_1-C_6), S, C(O), S(O), o S(O)₂.

25 En algunas formas de realización, el anillo HH es ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, 1,3 ditanilo, piperaziniilo, piperidiniilo, u oxepaniilo. En otras formas de realización, el anillo HH es piperidiniilo o tetrahidropiraniilo.

Otra forma de realización proporciona un compuesto con la fórmula ID-b:



ID-b.

35 En algunas formas de realización,

J^{HH} es X^J , Q^J , o X^J-Q^J ;

X^J es a C_1-C_4 alifático, en el que hasta dos unidades de metileno del alifático de C_1-C_4 están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C_1-C_6), -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

40 Q^J es un anillo de 3-6 miembros monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático opcionalmente con

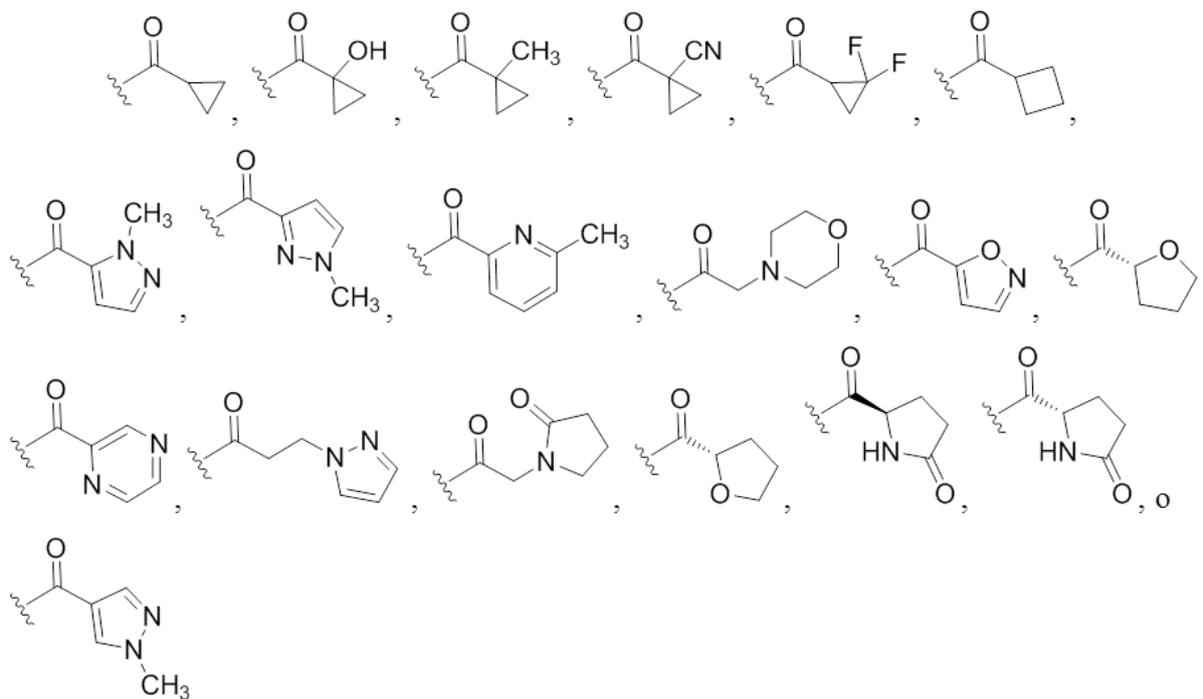
1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada Q^J está opcionalmente sustituido con 1-3 casos de halógeno, CN, o alifático de C₁-C₆ en el que hasta dos unidades de metileno de tal alifático de C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas con O, NH, NH(alifático de C₁-C₆), S, C(O), S(O), o S(O)₂; y

5 J^H es halógeno o alquilo de C₁₋₄.

En algunas formas de realización, J^{HH} es H, C(O)(alquilo de C₁₋₆), C(O)O(alquilo de C₁₋₆), S(O)₂(alquilo de C₁₋₆), C(O)(cicloalquilo de C₃₋₆), C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros), C(O)(heteroarilo de 5-6 miembros), C(O)-(alquilo de C₁₋₄)-(heteroarilo de 5-6 miembros), C(O)-(alquilo de C₁₋₄)-(heterociclilo); en el que tal heteroarilo o heterociclilo presenta 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; J^{HH} está opcionalmente sustituido con OH, O(alquilo de C₁₋₆), oxo, alquilo de C₁₋₆, CN, o halo.

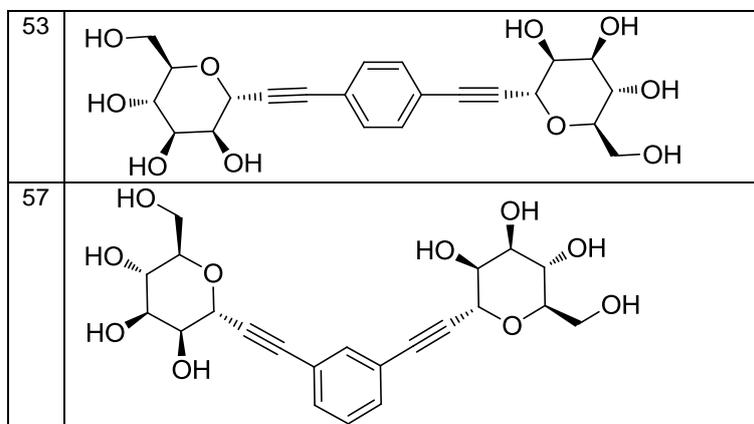
En otras formas de realización, J^{HH} es H, C(O)CH₃, C(O)OC(CH₃)₃, C(O)OCH(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, C(O)OC(OH)(CH₃)₂, S(O)₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)C(CH₃)₃, C(O)CH(CH₃)OCH₃,

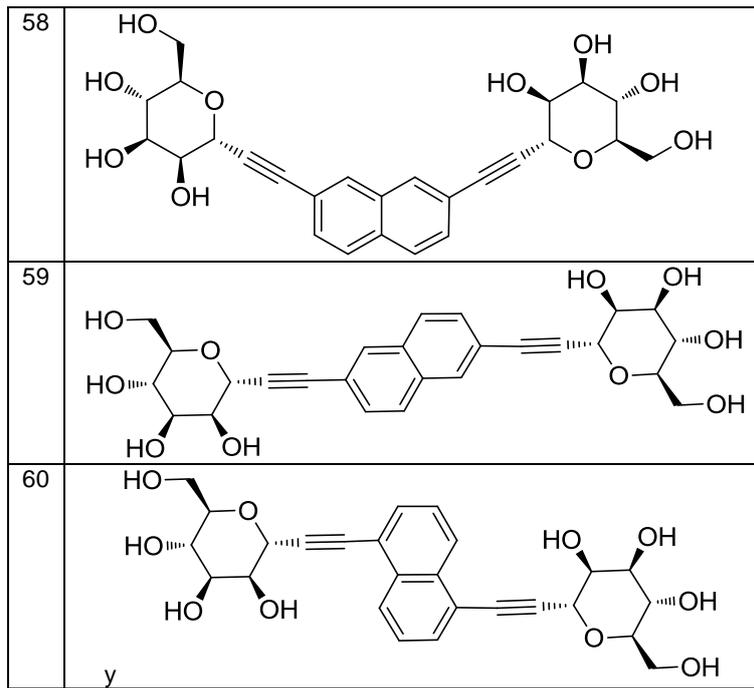
15



Otra forma de realización proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural seleccionada de entre el grupo que consiste en:

20





o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Otra forma de realización proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural seleccionada de entre el grupo que consiste en:

#	Estructura
69	
70	
71	
72	
73	

#	Estructura
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

#	Estructura
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

#	Estructura
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

#	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

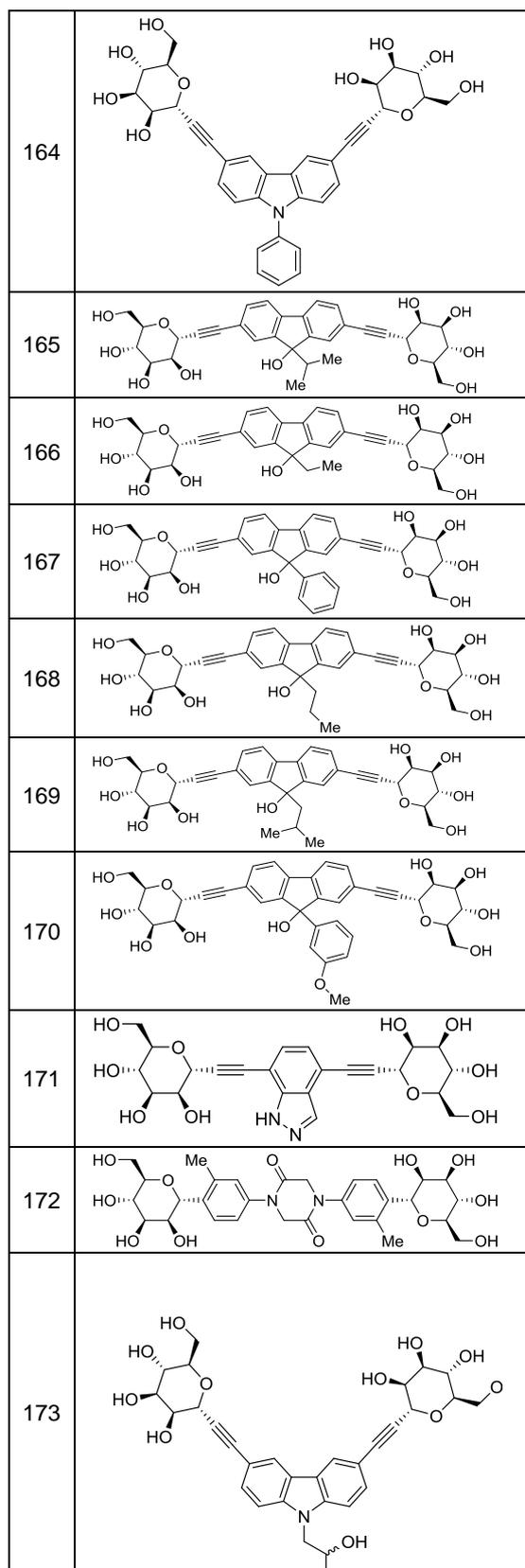
#	Estructura
118	
119	
120	
123	
125	
126	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

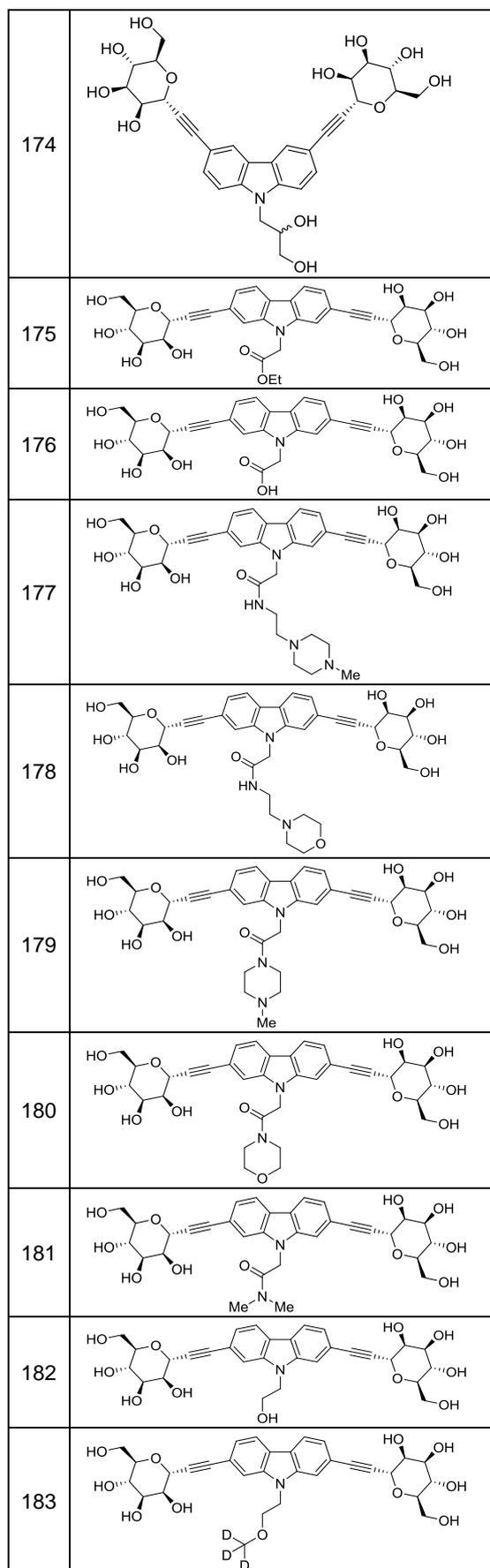
#	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	

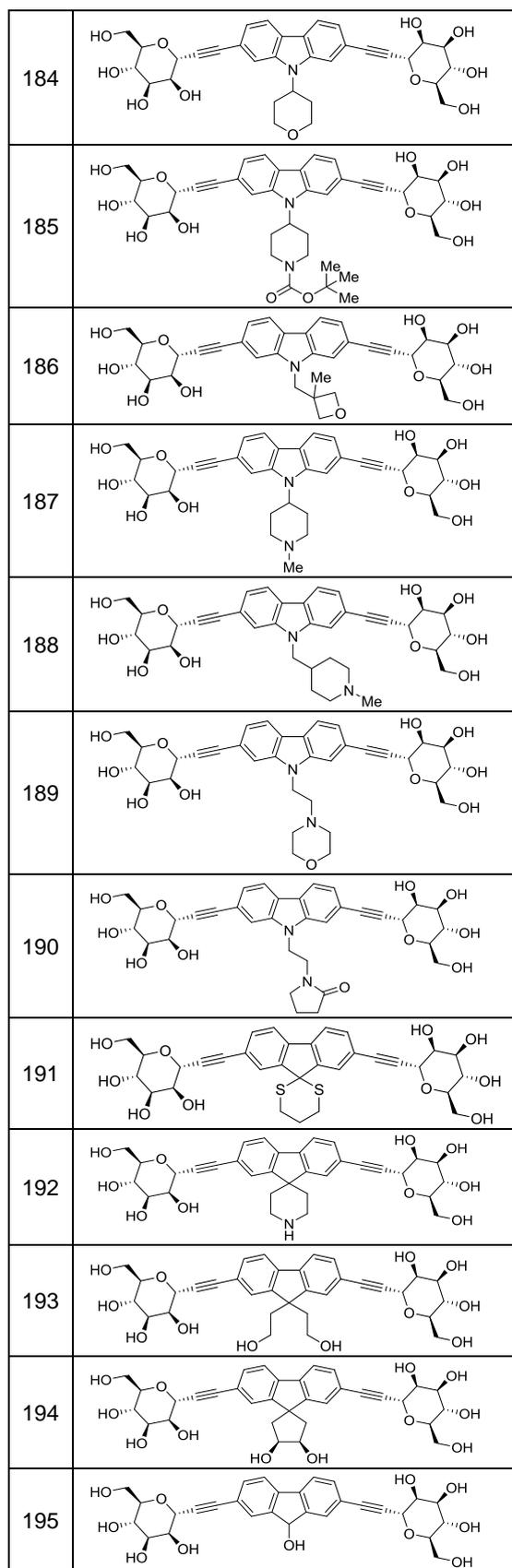
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

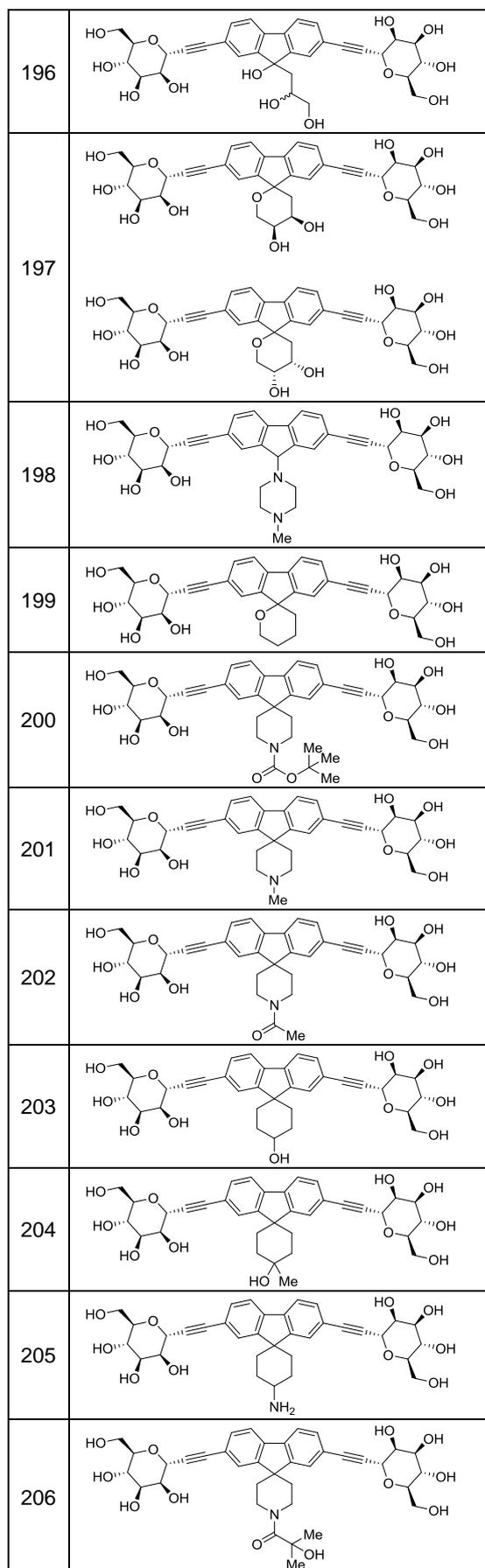
5 Otra forma de realización proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural seleccionada de entre el grupo que consiste en:

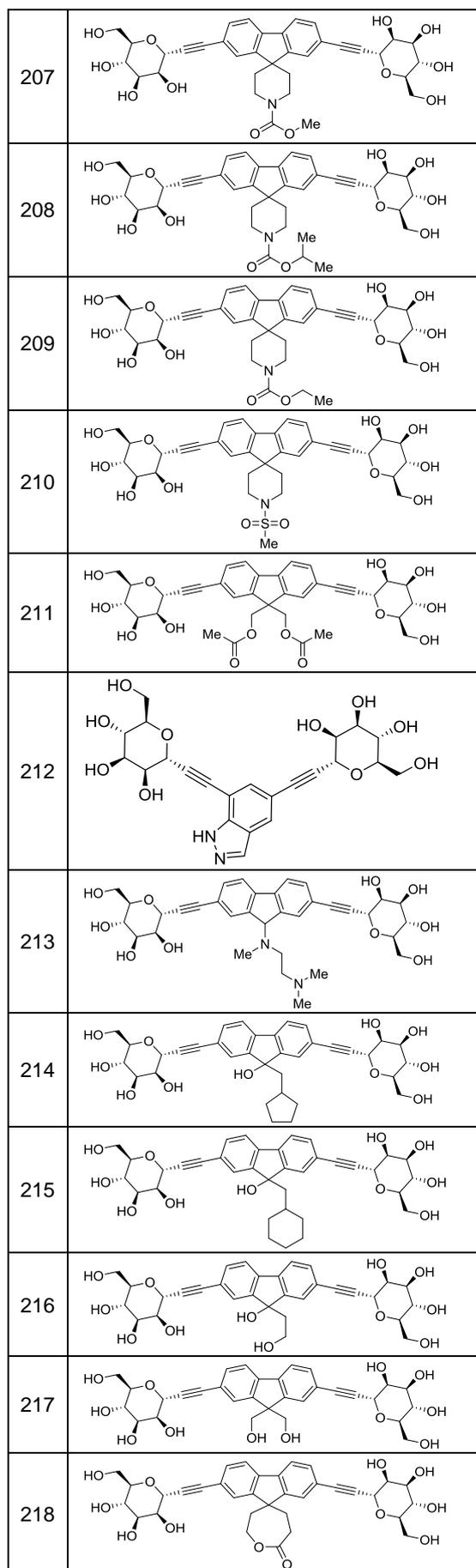
158	
161	
162	
163	

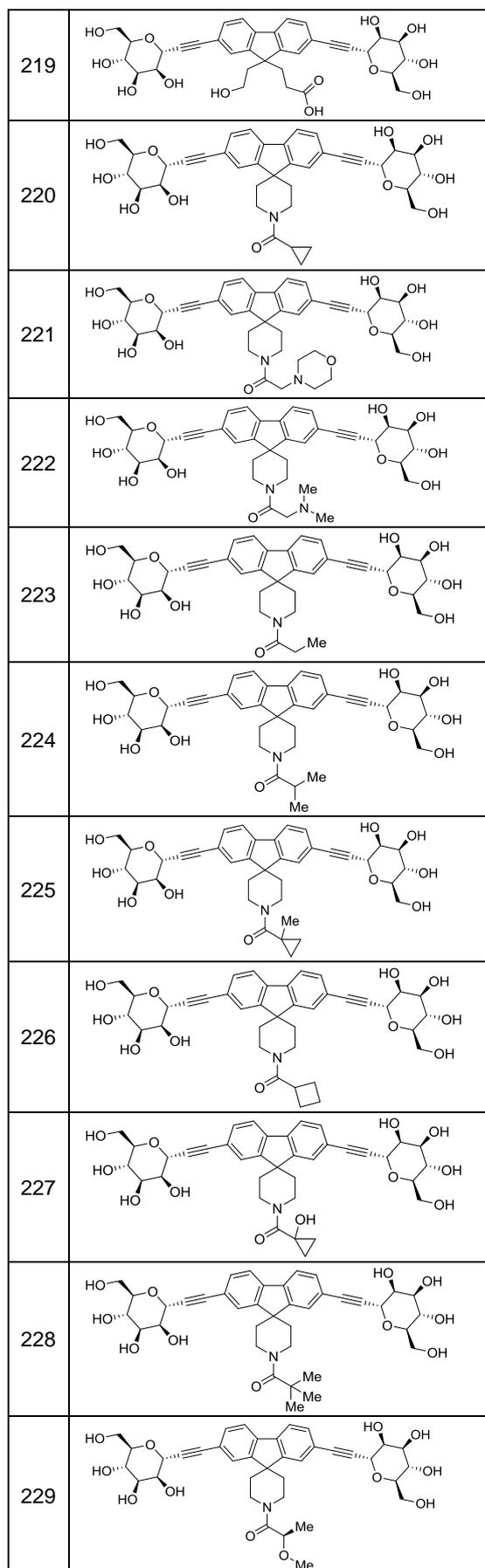


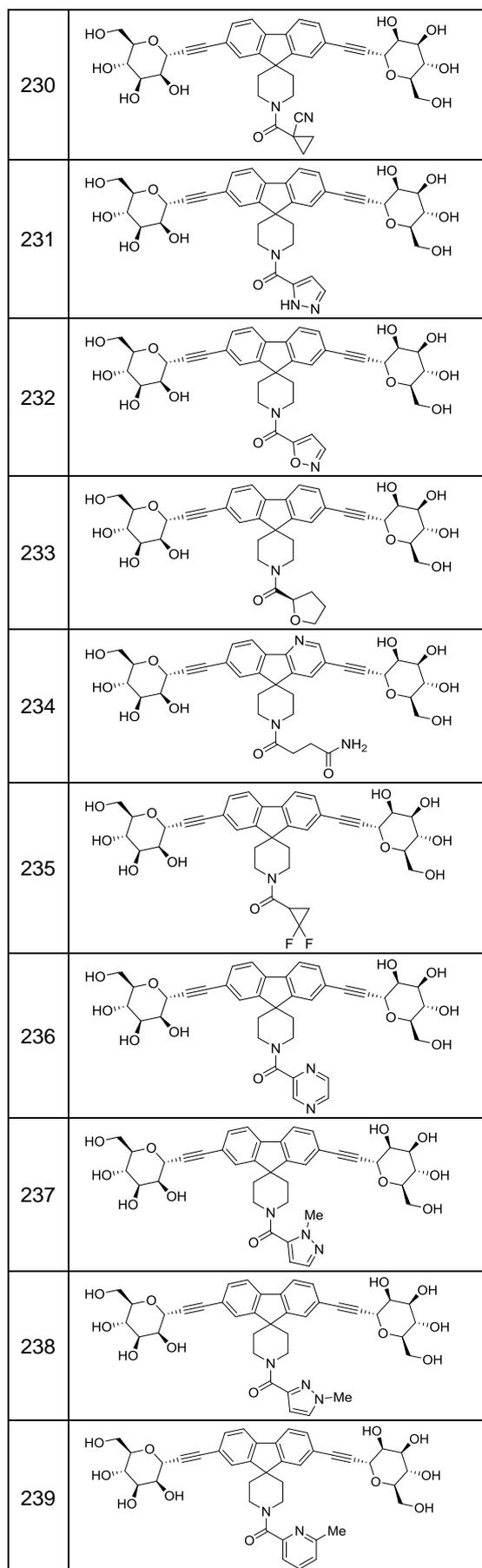










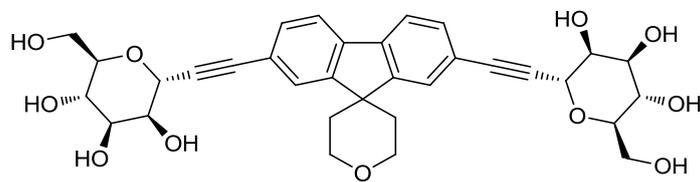


240	
241	
242	
243	
244	
245	

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

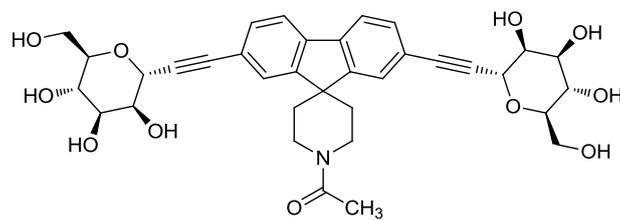
En algunas formas de realización, el compuesto es el compuesto 162:

5



162.

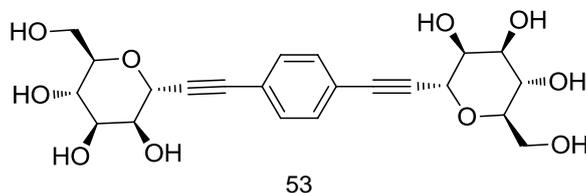
10 En otras formas de realización, el compuesto es el compuesto 202:



202.

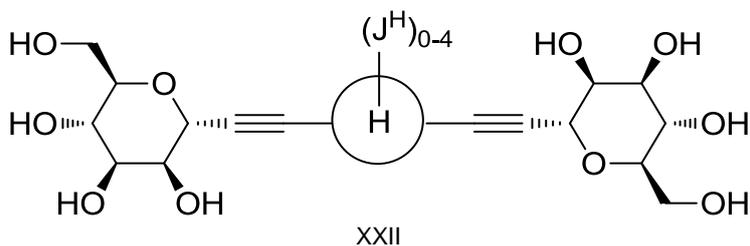
En otras formas de realización, el compuesto es el compuesto 53:

5

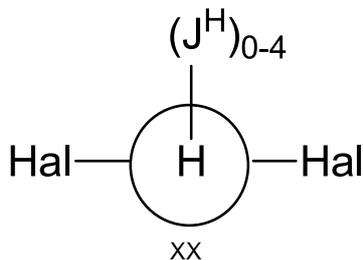


Otra forma de realización proporciona procedimientos para preparar los compuestos de esta invención.

10 Una forma de realización proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula

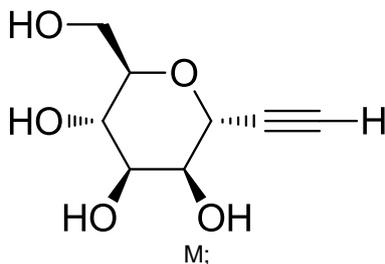


15 en el que el anillo H y J^H son como se define en la presente; comprendiendo hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XX:



20

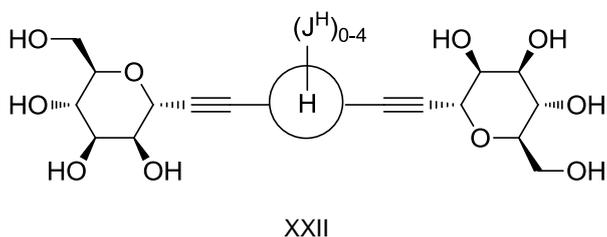
en el que Hal es un halógeno, tal como bromo o yodo; y J^H es como se define en la presente memoria; con el producto intermedio M:



25

bajo condiciones de acoplamiento Sonogashirapara formar el compuesto de la fórmula XXII.

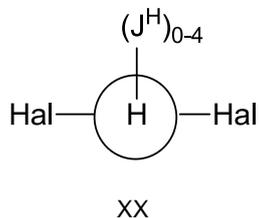
30



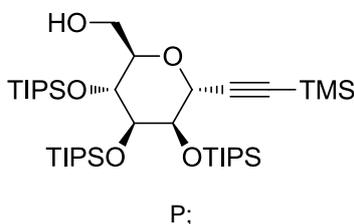
en donde el anillo H y J^H son como se define en la presente memoria; comprendiendo:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula XX:

5



10 en el que Hal es un halógeno, tal como bromo o yodo; y JH es como se define en la presente memoria; con el producto intermedio P:



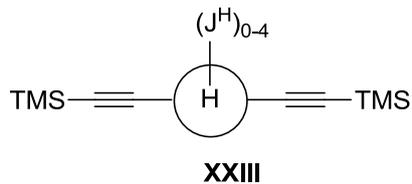
15

bajo condiciones de acoplamiento Sonogashira;

20 b) desprotegiendo el producto intermedio P bajo condiciones ácidas (tales como TFA, THF, H₂O) o con TBAF para proporcionar un compuesto de la fórmula XXII.

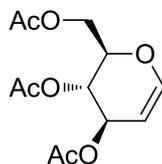
Otra forma de realización proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula IXX que comprende:

25 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXIII:



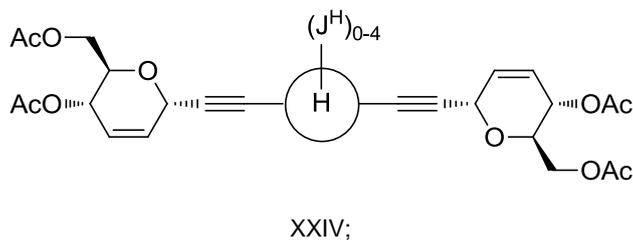
Con

30



35 bajo condiciones de alquilación de tipo Ferrier doble catalizada con ácido Lewis para proporcionar un compuesto de la fórmula XXIV:

35

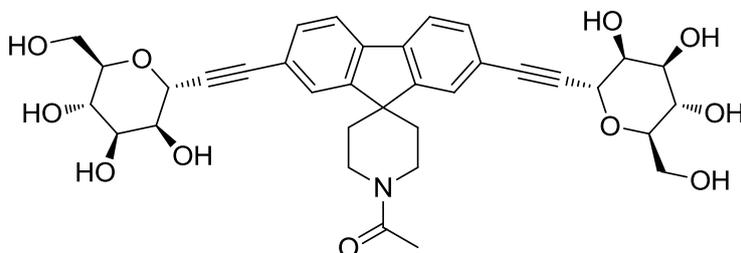


b) llevar a cabo bis—deshidroxilación estereoespecífica del compuesto XXIV seguida por una saponificación para formar un compuesto de la fórmula XXII.

En algunas formas de realización, el anillo H es fenilo sin sustituir y Hal es yodo.

5

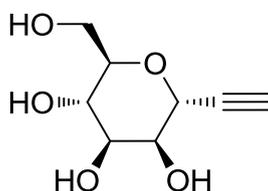
Otra forma de realización proporciona un procedimiento para preparar el compuesto 202:



Compuesto 202

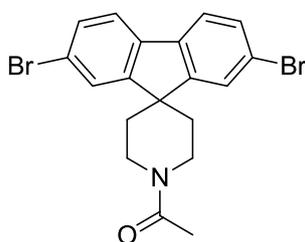
10

que comprende hacer reaccionar el producto intermedio M:



M

15 con el producto intermedio AG8:



AG8

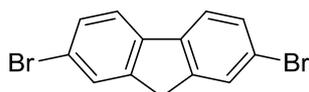
bajo condiciones de acoplamiento Sonogashira para formar el compuesto 202.

20

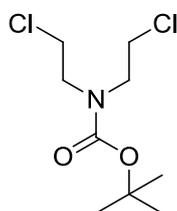
Otra forma de realización proporciona un procedimiento para preparar el producto intermedio AG8, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar

25

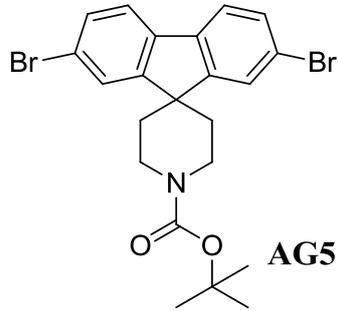


con



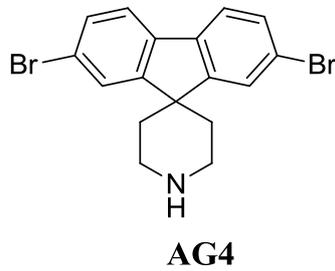
30

en la presencia de una base adecuada, tal como NaH, y un solvente adecuado, tal como THF; para formar el producto intermedio AG5:



5

b) Hacer reaccionar el producto intermedio AG5 bajo condiciones ácidas, tales como HCl en dioxano, para formar el producto intermedio AG4:

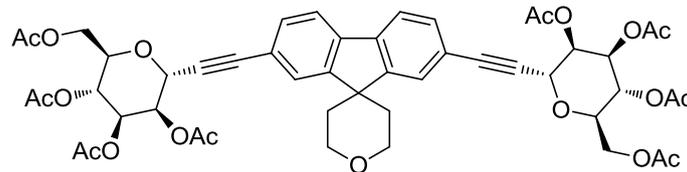


10

c) Hacer reaccionar el producto intermedio AG4 con cloruro de acetilo, una base adecuada (tal como trietilamina), y un solvente adecuado (tal como DMF), para formar el producto intermedio AG8.

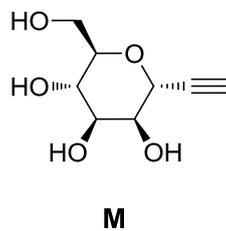
15

Otra forma de realización proporciona un procedimiento para preparar el compuesto 162

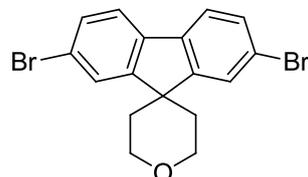


20

Compuesto 162
que comprende hacer reaccionar el producto intermedio M:

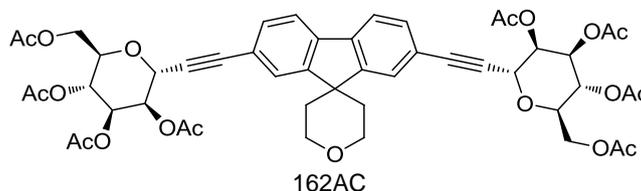


25 con



bajo condiciones de acoplamiento Sonogashira para formar el compuesto 162.

5 Otra forma de realización proporciona un procedimiento para purificar el compuesto 162 en bruto por medio de las condiciones de acoplamiento Sonogashira descritas anteriormente que comprenden una o más de las etapas siguientes: acetilación del compuesto 162 bajo condiciones de reacción de acetilación adecuadas para formar el compuesto de la fórmula 162AC:



10

Comprendiendo las etapas de:

15

a) purificar el compuesto 162AC vía métodos de purificación conocidos; y

b) hacer reaccionar el compuesto 162AC con condiciones de desprotección adecuadas para proporcionar el compuesto 162. Los ejemplos de métodos de desprotección incluyen, por ejemplo, cromatografía de columna.

20

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

25

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto o la composición descrita en la presente memoria.

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

30

Otra forma de realización proporciona un método para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende tal compuesto. En algunas formas de realización, la infección bacteriana es infección de las vías urinarias o enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas formas de realización, la infección bacteriana es colitis ulcerativa. En otras formas de realización, la infección bacteriana es enfermedad de Crohn. En algunas formas de realización, la infección bacteriana es la causa de la Enfermedad de Crohn o de colitis ulcerativa. En algunas formas de realización, las infecciones bacterianas son causadas por AIEC cepas (*E. coli* adherente-invasivas).

35

40

Otra forma de realización proporciona un método para tratar o prevenir enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende tal compuesto. 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 ulcerativa.

45

Otra forma de realización proporciona un método para inhibir FimH en la bacteria de una cepa bacteriana *e. coli* aislada de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende poner en contacto la bacteria con una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende tal compuesto. En algunas formas de realización, la cepa bacteriana es LF-82.

50

Otra forma de realización proporciona un método para inhibir FimH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende tal compuesto.

55

Otra forma de realización proporciona un método para inhibir la adhesión de *E. coli* en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende tal compuesto. En algunas formas de realización, la inhibición de la adhesión resulta en la prevención del establecimiento de una infección en la submucosa.

60

Otra forma de realización proporciona un método para bloquear la interacción entre pili de tipo 1 y CEACAM6 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende tal compuesto.

- 5 Como se describe en la presente memoria, un número especificado de intervalos de átomos incluye cualquier número entero entre los mismos. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3, o 4 átomos.

10 El término "estable", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, recuperación, almacenamiento, purificación, uso para uno o más de los objetivos descritos en la presente memoria. En algunas formas de realización, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menor, en la ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

15 El término "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza en la presente memoria, significa una cadena recta (es decir, no ramificada), o ramificada, cadena hidrocarbonada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación pero es no aromática.

20 A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún otras formas de realización los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo, y terc-butilo. Los grupos alquilo también pueden incluir hidrógenos deuterados e incluir grupos como CD₃.

30 El término "alquilo" como se utiliza en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada recta o ramificada saturada. El término "alquenilo" como se utiliza en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada recta o ramificada que comprende uno o más enlaces dobles. El término "alquinilo" como se utiliza en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada recta o ramificada, que comprende uno o más enlaces triples. El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "carbocíclico") se refiere a un anillo que contiene carbono monocíclico no aromático que puede ser saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono anulares. El término incluye sistemas anulares fusionados policíclicos, espiro o carbocíclicos combinados. El término también incluye sistemas anulares policíclicos en el que el anillo carbocíclico puede fusionarse con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una de sus combinaciones, en el que el radical o punto de acoplamiento está en el anillo carbocíclico. Los sistemas anulares bicíclicos fusionados comprenden dos anillos que comparten dos átomos anulares contiguos, el grupo bicíclico combinado comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos anulares contiguos, los sistemas anulares bicíclicos espiro comparten un átomo anular. 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 utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo monocíclico no aromático que pueden estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos anulares en el que uno o más carbonos anulares está reemplazado por un heteroátomo tal como, N, S, u O. El término incluye sistemas anulares fusionados policíclicos, espiro o heterocíclico combinado. El término también incluye sistemas anulares policíclicos en el que el anillo heterocíclico puede estar fusionado a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una de sus combinaciones, en el que el radical o punto de acoplamiento está en el anillo heterocíclico. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, bencimidazolono, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, 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-alquil)-bencimidazol-2-onilo, y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.

60 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, 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 pirrolidinilo N-sustituido)).

65 El término "insaturado", como se utiliza en la presente memoria, significa que una fracción tiene una o más

unidades de insaturación.

El término "alcoxi", o "tioalquilo", como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un grupo alquilo, como se define anteriormente, acoplado a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi" por ejemplo, -O-alquil) o azufre ("tioalquilo" por ejemplo, -S-alquilo).

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático", y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados tales como $-CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

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

El término "arilo" usado solo o como parte de una fracción más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares aromáticos carbocíclicos. El término "arilo" puede usarse intercambiabilmente con el término "anillo arilo".

Los grupos anulares aromáticos carbocíclicos tienen solamente un átomo de carbono anular (típicamente de seis a catorce) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos como fenilo y sistemas anulares aromáticos policíclicos fusionados en el que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan entre sí. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del alcance del término "anillo aromático carbocíclico", como se usa en la presente memoria, un grupo en el que el anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), tales como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de acoplamiento está en el anillo aromático.

El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" y "grupo heteroaromático", usado solo o como parte de una fracción más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos anulares heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en el que un anillo aromático monocíclico se fusiona a uno o más de otros anillos aromáticos. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos anulares. También se incluyen dentro del alcance del término "heteroarilo", como se utiliza en la presente memoria, un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos (carbocíclico o heterocíclico), en el que el radical o punto de acoplamiento está en el anillo aromático. Anillo bicíclico 6,5 heteroaromático, como se utiliza 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 acoplamiento está en el anillo de miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo incluyendo, 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, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, bencisoxazolilo, 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 utiliza en la presente memoria, son intercambiables y se refieren a un agente utilizado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas formas de realización, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, las siguientes características: a) se agrega selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que ocurren en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) es selectivamente eliminable con buen rendimiento por reactivos que no atacan al grupo funcional desprotegido, regenerado. Como apreciará un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden 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 Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999 (y otras ediciones del libro), cuyo contenido en su totalidad se incorpora como referencia. El término "grupo protector de nitrógeno", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un agente utilizado para temporalmente bloquear uno o más de los sitios reactivos al 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 ejemplificados característicos también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999, cuyo contenido en su totalidad se incorpora como referencia en la presente memoria.

En algunas formas de realización, cuando se indica, una unidad de metileno de una cadena alifática está

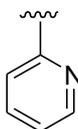
opcionalmente reemplazada con otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S-, -S(O)-, y -S(O)₂-. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos más grandes. Los ejemplos de tales grupos más 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 el que R se define en la presente memoria.

Solamente aquellos grupos de reemplazo y de combinación que resultan en una estructura estable se contemplan. Los reemplazos opcionales pueden ocurrir tanto en dentro de la cadena como en cualquier extremo de la cadena; es decir ambos, en el punto de acoplamiento y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden estar adyacentes entre sí dentro de una cadena mientras resulte en un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales también pueden completamente reemplazar todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un alifático de C₃ puede estar opcionalmente reemplazado por -NR-, -C(O)-, y -NR- para formar -NRC(O)NR- (una urea).

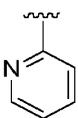
A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo ocurre en el extremo terminal, el átomo de reemplazo se une a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH₂CH₂CH₃ se reemplazara opcionalmente con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OH.

Debe apreciarse que una cadena alifática puede incluir enlaces de insaturación, y por lo tanto el átomo que está reemplazando a la unidad de "metileno" de hecho puede estar reemplazando una unidad -CH=, una unidad =C= o una unidad ≡C-. Un experto en la materia entendería que el átomo que reemplaza estas unidades tendría el orden de unión apropiado para resultar en una estructura estable. Por ejemplo, cuando una unidad de metileno de una cadena alifática está opcionalmente reemplazada con -NR-, un experto en la materia entendería que si el grupo alifático fuera CH=CH-CH₃ y el grupo metileno medio, "CH" sería reemplazado, realmente sería reemplazado con "N", no "-NR-" para resultar en CH=N-CH₃.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en la presente memoria también significan que incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiomérica, diaestereomérica, geométrica, conformacional, y rotacional) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de unión doble (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en esta invención. Como entendería un experto en la materia, un sustituyente puede libremente girar alrededor de cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente trazado como



también representa



Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiomérica, diaestereomérica, geométrica, conformacional, y rotacional de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

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

Adicionalmente, a menos que se indique otra cosa, las estructuras descritas en la presente memoria también pretenden incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras para el reemplazo del hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbón enriquecido con ¹³C- o ¹⁴C- están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos. Estos compuestos también son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas (ver por ejemplo, el compuesto 183).

Como se describe en la presente memoria, cuando se indica que los compuestos de la invención pueden opcionalmente sustituirse con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general en la presente memoria, o como se ejemplifican por clases, subclases, y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza de forma intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir". En

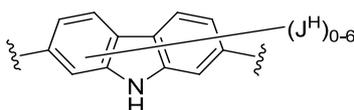
general, el término “sustituido”, si es precedido por el término “opcionalmente” o no, se refiere al reemplazo de los radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser ya sea el mismo o diferente en cada posición.

Solamente aquellas elecciones o combinaciones de sustituyentes que resulten en una estructura estable se contemplan. Tales elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la materia y pueden determinarse sin experimentación indebida.

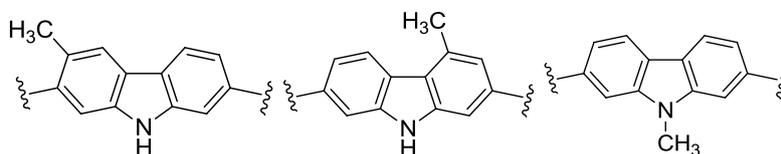
El término “átomo anular” es un átomo tal como C, N, O o S que está el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático.

Un “átomo anular sustituible” en un grupo aromático es un átomo de carbono o nitrógeno anular unido a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede estar opcionalmente reemplazado con un grupo sustituyente adecuados. De esta forma, el término “átomo anular sustituible” no incluye átomos de nitrógeno o carbono anulares que se comparten cuando dos anillos se fusionan. Además, “átomo anular sustituible” no incluye átomos de carbono o nitrógeno anulares cuando la estructura describe que ya están acoplados a una fracción de otro hidrógeno.

Se debe entender que una unión con un sustituyente trazado a través de varios anillos de una molécula policíclica indica que el sustituyente puede unirse a cualquier anillo del anillo policíclico. Por ejemplo, en la figura mostrada a continuación:



J^H puede ser sustituido con ya sea un anillo benzo del anillo carbazolilo, así como en el anillo de 5-miembros en el centro, tal como en el nitrógeno del anillo carbazolilo. Por consiguiente, si J^H fuera “ CH_3 ”, se contemplaría cualquiera de los tres siguientes sobre la base de la fórmula anterior:



Un grupo arilo como se define en la presente memoria puede contener uno o más átomos anulares sustituibles, que pueden estar unidos a un sustituyente adecuado. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en un átomo de carbono anular sustituible de un grupo arilo incluyen R' . R' es $-Ra$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-ORa$, $-SRa$, $-O-CORa$, $-CORa$, $-CSRa$, $-CN$, $-NO_2$, $-NCS$, $-SO_3H$, $-N(RaRb)$, $-COORa$, $-NRcNRcCORa$, $-NRcNRcCO_2Ra$, $-CHO$, $-CON(RaRb)$, $-OC(O)N(RaRb)$, $-CSN(RaRb)$, $-NRcCORa$, $-NRcCOORa$, $-NRcCSRa$, $-NRcCON(RaRb)$, $-NRcNRcC(O)N(RaRb)$, $-NRcCSN(RaRb)$, $-C(=NRc)-N(RaRb)$, $-C(=S)N(RaRb)$, $-NRd-C(=NRc)-N(RaRb)$, $-NRcNRaRb$, $-S(O)_pNRaRb$, $-NRcSO_2N(RaRb)$, $-NRcS(O)_pRa$, $-S(O)_pRa$, $-OS(O)_pNRaRb$ o $-OS(O)_pRa$; en el que p es 1 o 2.

$Ra-Rd$ son cada uno independientemente $-H$, un grupo alifático, grupo aromático, no-aromático carbocíclico o grupo heterocíclico o $-N(RaRb)$, tomados juntos, forman un grupo heterocíclico no aromático. El grupo heterocíclico alifático, aromático y no aromático representado por $Ra-Rd$ y el grupo heterocíclico no aromático representado por $-N(RaRb)$, cada uno opcional e independientemente están sustituidos con uno o más grupos representados por $R\#$. Preferentemente $Ra-Rd$ están sin sustituir.

$R\#$ es halógeno, R^+ , $-OR^+$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^+)_2$, $-COR^+$, $-COOR^+$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(=S)N(R^+)_2$, o $-C(=NH)-N(R^+)_2$.

R^+ es $-H$, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo alquilo monocíclico, un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halo, $-CN$, $-NO_2$, amina, alquilamina o dialquilamina. Preferentemente R^+ está sin sustituir.

Un grupo heterocíclico o carbocíclico alifático no aromático como se utiliza en la presente memoria puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para un grupo alifático o un carbono anular de un grupo heterocíclico aromático es R'' . R'' incluye aquellos sustituyentes enumerados anteriormente

para R' y =O, =S, =NNHR**, =NN(R**)2, =NNHC(O)R**, =NNHCO2 (alquilo), =NNHSO2 (alquilo), =NR**, grupo cicloalquil espiro o grupo cicloalquilo fusionado. Cada R** es independientemente seleccionado de hidrogeno, un grupo alquilo sin sustituir o un grupo alquilo sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo alquilo representados por R** incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquil, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxil, haloalcoxi, o haloalquilo.

Cuando un grupo heterocíclico, heteroarilo, o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

Una posición preferida para la sustitución de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático es el átomo anular de nitrógeno. Los sustituyentes adecuados en el nitrógeno de un grupo heterocíclico no aromático o grupo heteroarilo incluyen -R^Λ, -N(R^Λ)₂, C(O)R^Λ, CO₂R^Λ, -C(O)C(O)R^Λ, -SO₂R^Λ, S(O)₂ N(R^Λ)₂, C(=S)N(R^Λ)₂, C(=NH)-N(R^Λ)₂, y -NR^ΛSO₂R^Λ; en el que R^Λ es hidrogeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, anillo heterocíclico o carbocíclico o un anillo heterocíclico o carbocíclico sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo representados por R^Λ incluyen alquil, haloalcoxi, haloalquilo, alcoxialquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, arilo, anillo carbocíclico o heterocíclico, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, o alquilcarbonilo. Preferentemente R^Λ no está sustituido.

Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno anular y acoplados al resto de la molécula en el átomo de carbono anular se dice que están N-sustituidos. Por ejemplo, un grupo N alquil piperidinilo está acoplado al resto de la molécula en dos, tres o cuatro posiciones del anillo piperidinilo y sustituido en el nitrógeno anular con un grupo alquilo. Los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático tales como pirazinilo que están sustituidos en un nitrógeno anular y acoplados al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno anular se dice que son N-heterociclos N' sustituidos. Por ejemplo, un grupo N' acil N-pirazinilo se acopla al resto de la molécula en un átomo anular de nitrógeno y está sustituido en el segundo átomo anular de nitrógeno con un grupo acilo.

Como se utiliza en la presente memoria un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituidos en ambas porciones, el alquilo y el arilo. A menos que se indique lo contrario como se utiliza en la presente memoria el aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la porción arilo.

Los términos "un enlace" y "ausente" se utilizan de forma intercambiable 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 el compuesto es mencionado tanto por una estructura química como por un nombre químico, la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando es apropiado, como una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales del compuesto que están dentro del alcance del juicio médico cabal, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebidos efectos secundarios, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y equivalentes con una proporción de beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporada en la presente memoria como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. Las sales de adición de ácido pueden prepararse por 1) la reacción del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) mediante el aislamiento de la sal así formada.

Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico o por el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laureato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato,

metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

5 Las sales de adición base pueden prepararse por 1) la reacción del compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) por el aislamiento de la sal así formada. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio, y potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio y calcio), de amonio y N^+ (alquilo de C_{1-4})₄. La presente invención también concibe la
10 cuaternización de grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria. Los productos solubles en aceite o dispersables pueden obtenerse por tal cuaternización.

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, cationes de amonio no tóxicos, de amonio cuaternario, y de amina formados utilizando contraiones, tales como de haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior, y arilsulfonato. Otros ácidos y bases, a pesar de no
15 ser farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden usarse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Debe apreciarse que la presente invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones en forma libre y sales farmacéuticamente
20 aceptables.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "efectos secundarios" comprende efectos indeseados y adversos de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios siempre son
25 indeseados, pero los efectos indeseados no necesariamente son adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) podría ser dañino o molesto o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a fiebre, escalofríos, y ulceraciones o erosiones intestinales), náusea, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluyendo afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluyendo niveles elevados de enzima hepática sérica), mielotoxicidades (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la digestión, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor óseo y dolor de cabeza), pérdida del cabello, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, alteraciones cardiovasculares y disfunción sexual.

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

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiben indebidamente la actividad biológica de los compuestos. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles,
45 por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunógenos o carentes de otras reacciones o efectos secundarios indeseados después de la administración a un sujeto. Las técnicas de formulaciones farmacéuticas estándares pueden usarse.

El portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se utiliza en la presente memoria, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos en la superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosis particular deseada. Remington's
50 Pharmaceutical Sciences, Décima Sexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto hasta el momento, como cualquier medio portador convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de efectos biológicos indeseables o por el contrario la interacción en una forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla como comprendido dentro del alcance de esta invención.

60 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de ión, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humanas, sustancias reguladoras del pH, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico, mezclas de glicérico parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de portaminas, fosfato ácido disódico, fosfato ácido potásico, cloruro de sodio, sales de cinc,
65 sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón

de maíz, y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; polvo de tragacanto; malta; gelatina; talco; excipientes tales como mantequilla de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de ajonjolí; aceite de olivo; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tal como un propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laureato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógeno; salina isotónica, solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones reguladoras del pH de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y de perfume, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticas pueden formularse en composiciones farmacéuticas para administración a un sujeto como se define en la presente memoria. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad de los compuestos efectiva para tratar o prevenir una infección bacteriana, son otra forma de realización de la presente invención.

En una forma de realización la presente invención es un método para tratar o prevenir una infección bacteriana, tal como IBD, en un sujeto en tal necesidad, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto o composición de la presente invención.

Como se utiliza en la presente memoria, los términos "sujeto", "paciente" y "mamífero" se utilizan intercambiamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un pájaro tal como un pollo, codorniz, o pavo, o un mamífero), preferentemente un mamífero incluyendo 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 más preferentemente un humano. En una forma de realización, el sujeto es un animal no humano, tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, conejillo de indias o conejo). En una forma de realización preferida, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para producir la respuesta biológica deseada. En la presente invención la respuesta biológica deseada es para reducir o mejorar la gravedad, duración, progreso, o inicio de una infección bacteriana, prevenir el avance de una infección bacteriana, causar la regresión de una infección bacteriana, prevenir la recurrencia, desarrollo, inicio o progreso de un síntoma asociado con una infección bacteriana, o potenciar o mejorar el(los) efecto(s) terapéutico(s) o profiláctico(s) de otra terapia. La cantidad precisa del 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, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de infección bacteriana, y el modo de administración. El experto en la materia será capaz de determinar la dosis apropiada dependiendo de estos y otros factores. Cuando se coadministra con otros agentes, por ejemplo, cuando se coadministra con un agente de infección bacteriana, una "cantidad efectiva" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosis adecuadas son conocidas para los agentes aprobados y pueden ajustarse por el experto de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de afección que se está tratando y la cantidad del compuesto de la invención que se está utilizando. En casos en el que no se indica una cantidad expresamente, se debe asumir una cantidad efectiva.

Como se utiliza en la presente memoria, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o mejora del avance, gravedad y/o duración de una infección bacteriana, o la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente uno o más de los síntomas discernibles) de una infección bacteriana que resultan de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tal como el compuesto de la invención). En formas de realización específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico mensurable de una infección bacteriana. En otras formas de realización los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la inhibición del avance de una infección bacteriana, ya sea físicamente, por ejemplo, por medio de la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, por la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras formas de realización "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o estabilización de una infección bacteriana.

Como se utiliza 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 o una infección bacteriana. En una forma de realización, el compuesto de la invención se administra como una medida preventiva a un paciente, preferentemente un humano, que tiene una predisposición genética a cualquiera de las afecciones, enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por medio de polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, como una aspersión oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se va a tratar. Las formas de dosis líquidas para

administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua y otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, gérmenes, olivo, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y sus mezclas. Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y de perfume.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas acuosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos, estériles se utilizan convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, por ejemplo, por incorporación de los agentes esterilizantes en la forma de una composición sólida estéril que puede disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso.

Con el fin de prolongar el efecto del compuesto de la presente invención, a menudo es deseable desacelerar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. El grado de absorción del compuesto entonces depende de su grado de disolución, el cual a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de compuesto parenteralmente administrado puede lograrse disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, el grado de liberación del compuesto puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también pueden prepararse atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosis sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico 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, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes de retardo de la solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas suaves y duras utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar. Las formas de dosis sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con capas y cubiertas tales como capas entéricas y otras capas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. Estas opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también ser de una composición que libera el (los) principio(s) activo(s) solamente, preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y suaves utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indica anteriormente. Las formas de dosis sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con capas y cubiertas tales como capas entéricas, capas para el control de la liberación y otras capas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosis sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosis también pueden comprender, como práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos, u otros auxiliares para elaboración de comprimidos tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosis también pueden comprender agentes amortiguadores. Estas pueden opcionalmente contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición que libere el (los) ingrediente(s) solamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosis para administración tópica o transdérmica del compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhaladores y parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador de pH necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, y gotas para los ojos también se contemplan como estando dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención comprende el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proveer el suministro controlado del compuesto al cuerpo. Tales formas de dosis pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse por la provisión de una membrana para el control de la velocidad, o por la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente, por pulverización inhalada, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o vía un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en la presente memoria incluye, pero no se limita a, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran oralmente, intraperitonealmente o intravenosamente.

Las formas de dosificación inyectables de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución de 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden usarse están agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de olivo o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tales como carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensioactivos comúnmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la elaboración de formas de dosis sólidas, líquidas y otras farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse para el propósito de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma oralmente aceptable incluyendo, pero no limitándose a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando son requeridas suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse ciertos agentes edulcorantes, saborizantes, y colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, mantequilla de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente

accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos también pueden usarse.

5 Para aplicación tópica, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, el compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ceras de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

15 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en salina estéril amortiguadora, isotónica, o, preferentemente, como soluciones en salina estéril amortiguadora, isotónica, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como petrolato.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes y de dispersión convencionales. El régimen de dosis que utilizan los compuestos de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con una variedad de factores incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y el grado de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto particular o una de sus sales empleado, la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o que coinciden con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El experto en la materia puede fácilmente determinar y prescribir la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención requerida para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (completa o parcialmente) o detener el avance de la enfermedad.

35 Las dosis 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. Se entiende que la cantidad total por día puede administrarse en una sola dosis o puede administrarse en múltiples dosis, tales como dos, tres, o cuatro veces por día.

40 Los compuestos para usarse en el método de la invención pueden formularse en forma de dosis unitaria. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria para sujetos bajo tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosis unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces por día). Cuando se utilizan múltiples dosis diarias, la forma de dosis unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis.

45 Una cantidad efectiva puede obtenerse en el método o composición farmacéutica de la invención empleando el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con un agente terapéutico adecuado adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para cáncer. Cuando se emplea terapia de combinación, una cantidad efectiva puede obtenerse utilizando una primera cantidad del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda cantidad del agente terapéutico adecuado adicional.

50 En una forma de realización, el compuesto de la presente invención y el agente terapéutico adicional, cada uno se administra en una cantidad efectiva (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente efectiva si se administra solo). En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención y el agente terapéutico adicional, cada uno se administra en una cantidad que solo no provee un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En aún otra forma de realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una cantidad efectiva, mientras el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En aún otra forma de realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una dosis subterapéutica, mientras el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para cáncer adecuado se administra en una cantidad efectiva.

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

Cuando la coadministración involucra la administración de la primera cantidad del compuesto de la presente invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran lo suficientemente próximos en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede dar como resultado el efecto terapéutico deseado, puede estar en el intervalo de minutos a horas y puede determinarse considerando las propiedades de cada compuesto, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma, perfil cinético. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico pueden administrarse en cualquier orden dentro de aproximadamente 24 horas entre sí, dentro de aproximadamente 16 horas entre sí, dentro de aproximadamente 8 horas entre sí, dentro de aproximadamente 4 horas entre sí, dentro de aproximadamente 1 hora entre sí o dentro de aproximadamente 30 minutos entre sí.

Más específicamente, la primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como el compuesto de la invención) puede administrarse 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), concomitantemente con, o posterior 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) de la administración de la segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anticancerígeno) a un sujeto.

Se entiende que el método de coadministración de una primera cantidad del compuesto de la presente invención y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional puede resultar en un efecto terapéutico potenciado o sinérgico, en el que el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que resultaría de la administración separada de la primera cantidad del compuesto de la presente invención y la segunda cantidad del agente terapéutico adicional.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “sinérgico” se refiere a una combinación del 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 agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis menores de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de tales terapias a un sujeto. La habilidad para utilizar dosis inferiores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o administrar tal terapia menos frecuentemente reduce la toxicidad asociada con la administración de tal terapia al sujeto sin reducir la eficacia de tal terapia en la prevención, manejo, o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede resultar en una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, manejo o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o indeseados asociados con el uso de cualquier terapia sola.

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

La actividad de los compuestos como inhibidores de la infección bacteriana puede ensayarse in vitro o in vivo. Los ensayos in vitro, incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad FimH, la adhesión bacteriana, y la unión bacteriana. Los ensayos alternos in vitro cuantifican la habilidad del inhibidor para unirse a FimH y puede medirse ya sea por radiomarcación del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor y determinando la cantidad de unión radiomarcada, o desarrollando un experimento de competencia en el que los nuevos inhibidores se incuban con FimH unido a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar el compuesto utilizado en esta invención se determinan en los siguientes ejemplos.

Detalles experimentales

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los ejemplos siguientes:

5	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	AC ₂ O	anhídrido acético
10	BF ₃ .OEt ₂	dietiloxonio-trifluoro-boro
	Bn	bencilo
15	CH ₃ CN	acetonitrilo
	CD ₃ OD	metanol-D4
	CDCl ₃	cloroformo-D
20	CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno o diclorometano
	conc	concentrado
25	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	CuI	yoduro de cobre(I)
	CuSO ₄	sulfato de cobre(I)
30	CV	volumen de columna
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
35	DIPEA	N-etil-N-isopropil-propan-2-amina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
40	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	Eq.	equivalente
45	EtOAc	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il),N,N,N",N"-tetrametiluronio
50	h	hora(s)
	Hex	hexanos
	M	molar
55	MeOH	metanol
	MeONa	metóxido de sodio
60	min	minuto(s)
	MTBE	metil terc-butil éter
	NaIO ₄	periodato sódico
65	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio

	NMO	N-metilmorfolin-N-óxido
	OsO ₄	tetróxido de osmio
5	PdCl ₂	cloruro de paladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄	paladio tetraquis trifenilfosfina
10	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	complejo de diclorometano diclorhidrato de (1,1'-Bis-(difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II)
	Pd(OH) ₂	dihidroxi paladio
15	Piv	trimetilacetilo
	Py	piridina
20	RBF	matraz de fondo redondo
	RT	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
25	TBDMSOTf	terc-butildimetilsilil trifluorometansulfonato
	TBS	terc-butildimetilsililo
	TEA	triethylamina
30	Tf	trifluorometansulfonilo
	TFA	ácido trifluoroacético
35	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
40	TMS	trimetilsililo
	TMSI	yoduro de trimetilsililo
	TMSN ₃	azida de trimetilsililo
45	TMSOTf	trifluorometansulfonato de trimetilsililo

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de la descripción utilizando etapas generalmente conocidas por los expertos en la materia. Estos compuestos pueden analizarse por métodos conocidos, incluyendo pero no limitándose a LC-MS (cromatografía líquida-espectrometría de masa), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y NMR (resonancia magnética nuclear). Se debe entender que las condiciones específicas mostradas a continuación son solamente ejemplos, y que no prevén limitar el alcance de las condiciones que pueden usarse para preparar los compuestos de esta invención. Más bien, esta invención también incluye condiciones que serían evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todas las variables en los siguientes ejemplos son como se definen en la presente memoria. Las muestras de la espectrometría de masa se analizaron en un espectrómetro de masa Waters UPLC Acquity operado en un solo modo MS con ionización por electroaspersión. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masa utilizando cromatografía. La fase móvil para los análisis del espectrómetro de masa consistió en 0,1% de ácido fórmico y mezcla de CH₃CN-agua. Las condiciones de gradiente de columna son 5%-85% de CH₃CN - agua durante 6 minutos de tiempo de proceso AcquityHSS T3 1,8μ 2,1 mm ID x5 0 mm. El caudal es de 1,0 ml/min. Como se utiliza en la presente memoria, el término "Rt(min)" se refiere al tiempo de retención LC-MS, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique lo contrario, el método LC-MS utilizado para obtener el tiempo de retención del que se informa es como se detalla anteriormente.

65 La purificación por HPLC de fase inversa se llevó a cabo bajo condiciones estándar utilizando cualquier 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

mayor parte de los casos la columna Waters XSELECT CSH Prep C18 (5 μ m) ODB 19x100mm. La elución se llevó a cabo utilizando un gradiente lineal de CH₃CN-H₂O (con o sin 0,01% de regulador de pH de TFA o 0,1% de HCOH) como fase móvil. El sistema solvente se adaptó de acuerdo con la polaridad del compuesto, caudal, 20 ml/min. Los compuestos se recolectaron ya sea por UV o el Detector de Masa Waters 3100, Modo ESI Positivo.

5 Las fracciones con el compuesto deseado se combinaron, concentraron (evaporador giratorio) para eliminar el exceso de CH₃CN y la solución acuosa resultante se liofilizó para proporcionar el material deseado en la mayor parte de los casos una espuma blanca.

Método de síntesis general

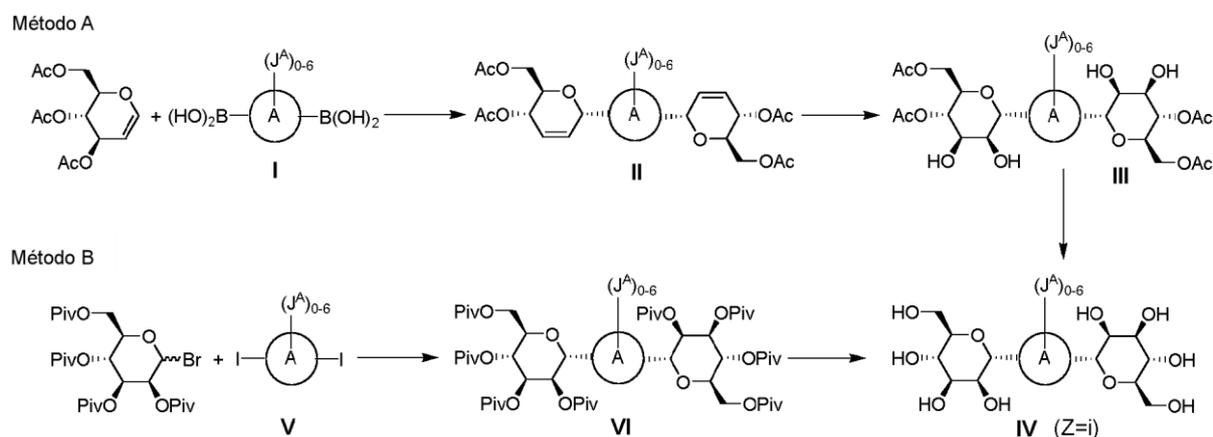
10 Los compuestos descritos en la presente memoria se prepararon de los productos intermedios clave utilizando dos reacciones clave; acoplamiento Suzuki y Sonogashira. Es destacable que los compuestos de la invención corresponden a la fórmula general XXII.

15 Los compuestos de la fórmula IV (Z = i) pueden prepararse por dos métodos distintos, como se ejemplifica en el esquema de reacción 1. En el método A la C-glicosidación estereoselectiva catalizada de paladio de glicol peracetilado con arilo/heteroarilo bis-borónico de tipo I genera bis- α -glucal de tipo II (Maddaford et al. Org Letters, 2001, 3 (13), 2013). Una bis-dihidroxilación estereoselectiva del anterior (OsO₄, NMO) proporciona arilo/heteroarilo bis- α -manosidas de tipo III. La eliminación del grupo de protección acetato por saponificación (MeONa/MeOH) genera el producto final deseado de tipo IV (Z=i). Alternativamente en el método B, la C-glicosidación estereoselectiva resulta de la doble adición de reactivos de arilo/heteroarilo cinc derivados de dióxido de arilo/heteroarilo de tipo V en tris(2,2-dimetilpropanoato) (3S,4S,5R,6R)-2-bromo-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil como se informa por Knochel (Org Letters, 2012, 14 (6), 1480). Las bismanosidas VI completamente pivaladas resultantes se desprotegen bajo condiciones ácidas (AcOH, THF, H₂O) para proporcionar el material IV deseado.

20

25

Esquema de reacción 1: método A y B para la preparación compuestos de la fórmula IV



30 Los compuestos de la fórmula XI, XIV, y XIX también pueden prepararse utilizando los métodos A y B, como se ejemplifica en el esquema de reacción 2. Los biarilos o bis-heteroarilos de tipo XI se pueden preparar ya sea secuencialmente en el método A para análogos no simétricos principalmente (B \neq C) o más prontamente utilizando el método B, hasta la disponibilidad del material de partida de tipo V. En el método A, los productos intermedios de tipo IX se prepararon como se describe previamente usando ácidos borónicos de tipo VII. En algunos casos, el ácido borónico VII es reemplazado por el pinacolo-boronato correspondiente del bromo o yodofenol protegido con bencilo correspondiente. Después del acoplamiento con el glucal y la dihidroxilación el grupo de protección bencilo se eliminó por hidrogenólisis y convirtió en el triflato para permitir el acoplamiento cruzado catalizado de paladio. El acoplamiento Suzuki de los productos intermedios IX y X seguido por saponificación proporciona las bis-manosidas XI deseadas. Los compuestos de tipo XIV (Z=iii) pueden prepararse en una forma similar de pinacol boronato de tipo XII por acoplamiento Suzuki con productos intermedios bis halogenados de tipo XIII. Este método se lleva a cabo en dos etapas (acoplamiento y desprotección) de compuestos simétricos (D=F) o secuencialmente para análogos no simétricos (D \neq F). En el método B, los compuestos de tipo XI, XIV y XIX se preparan como se describe previamente de productos intermedios XV, XVI y XVIII respectivamente ya sea comercialmente disponibles o preparados por estrategias de acoplamiento cruzadas.

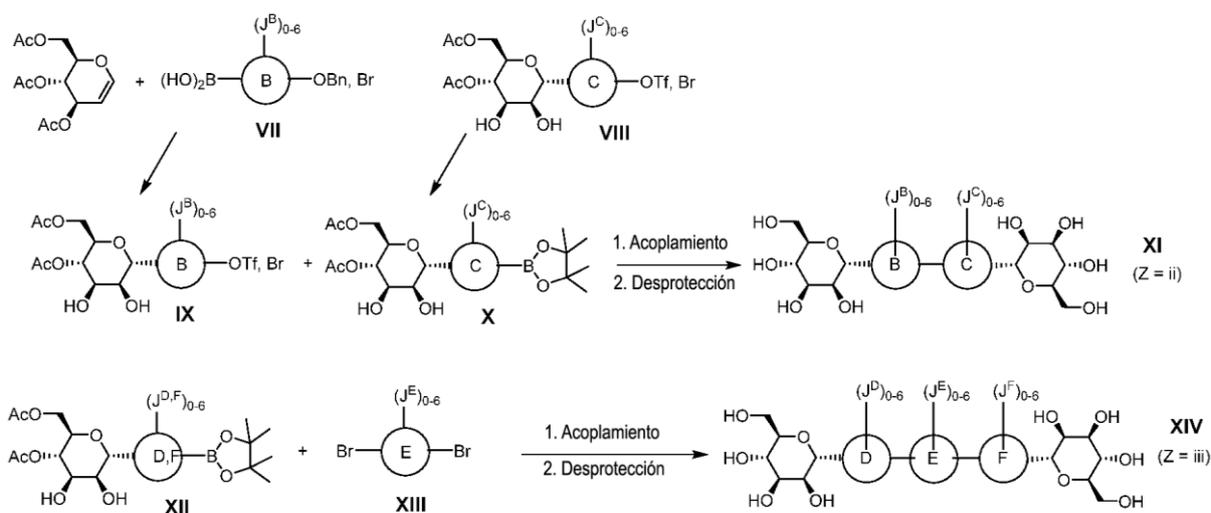
35

40

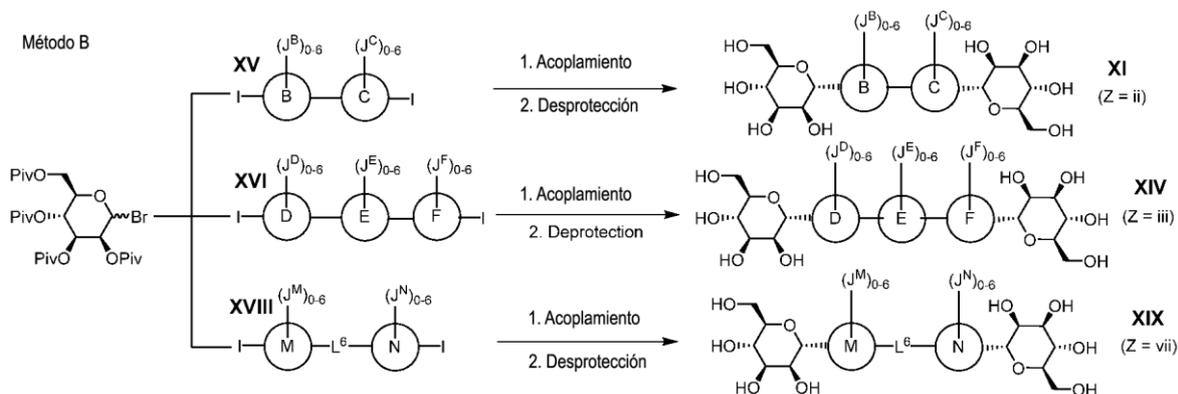
45

Esquema de reacción 2: método A y B para la preparación compuestos de la fórmula XX, XIV y XIX

Método A



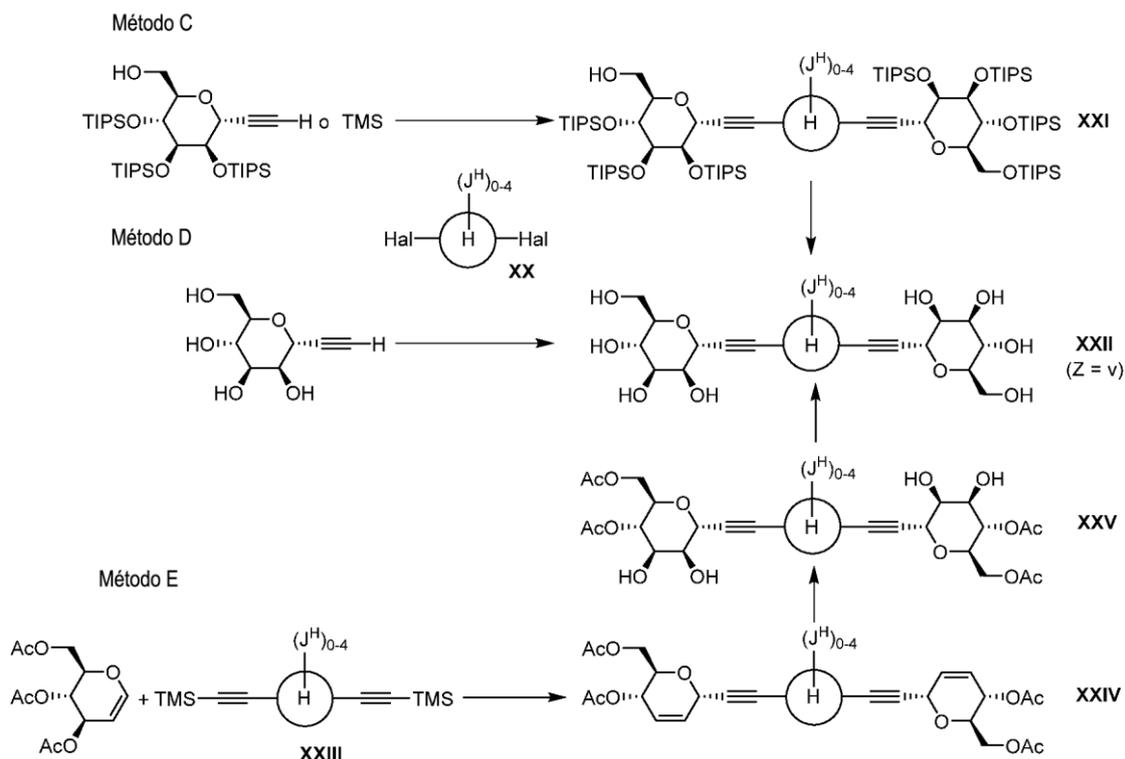
Método B



- 5 Los compuestos de la fórmula XXII ($Z=v$) en el que L_2 y L_3 son alquino, pueden prepararse por tres diferentes métodos (C, D y E), como se ejemplifica en el esquema de reacción 3. En el método C, el producto intermedio XXI se prepara vía un acoplamiento Sonogashira entre dibromo o diyodo arilo o heteroarilo de tipo XX y ((2R,3R,4R,5R,6R)-6-etinil-3,4,5-tris((triisopropilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol o el análogo protegido TMS (ver Helv. Chim. Acta. 2001, 84(8), 2355-2367). La eliminación de los grupos protectores TIPS de XVIII bajo
- 10 condiciones ácidas (TFA, THF, H₂O) o usando TBAF proporciona el compuesto XXII deseado. Alternativamente, en el método D, el mismo acoplamiento Sonogashira descrito en el método C se lleva a cabo utilizando α -etinil manosa desprotegida ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-etinil-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol; Helv. Chim. Acta. 2001, 84(8), 2355-2367). Finalmente en el método E, una alquilación de tipo Ferrier doble catalizada de ácido Lewis entre (2R,3S,4R)-2-(acetoximetil)-3,4-dihidro-2H-piran-3,4-diil diacetato y el bis-TMS-acetileno arilo del
- 15 compuesto heteroarilo tipo XXIII puede llevarse a cabo para proporcionar el producto intermedio XXIV deseado (Tetrahedron Letters 2002, 43, 5437-5440). Una bis-dihidroxilación estereoespecífica del producto intermedio XXIV seguida por una saponificación generó el compuesto final XXII deseado.

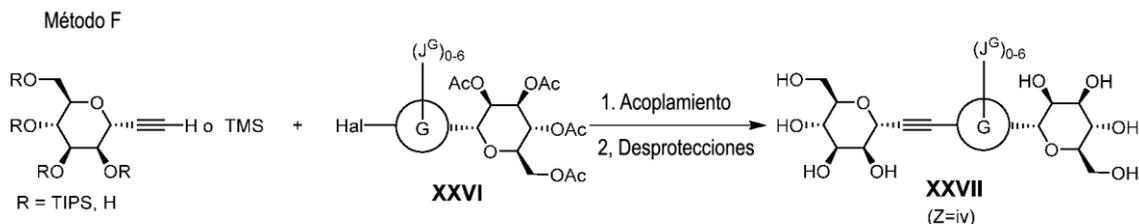
Esquema de reacción 3: método C, D y E para la preparación compuestos de la fórmula III ($Z=v$)

20



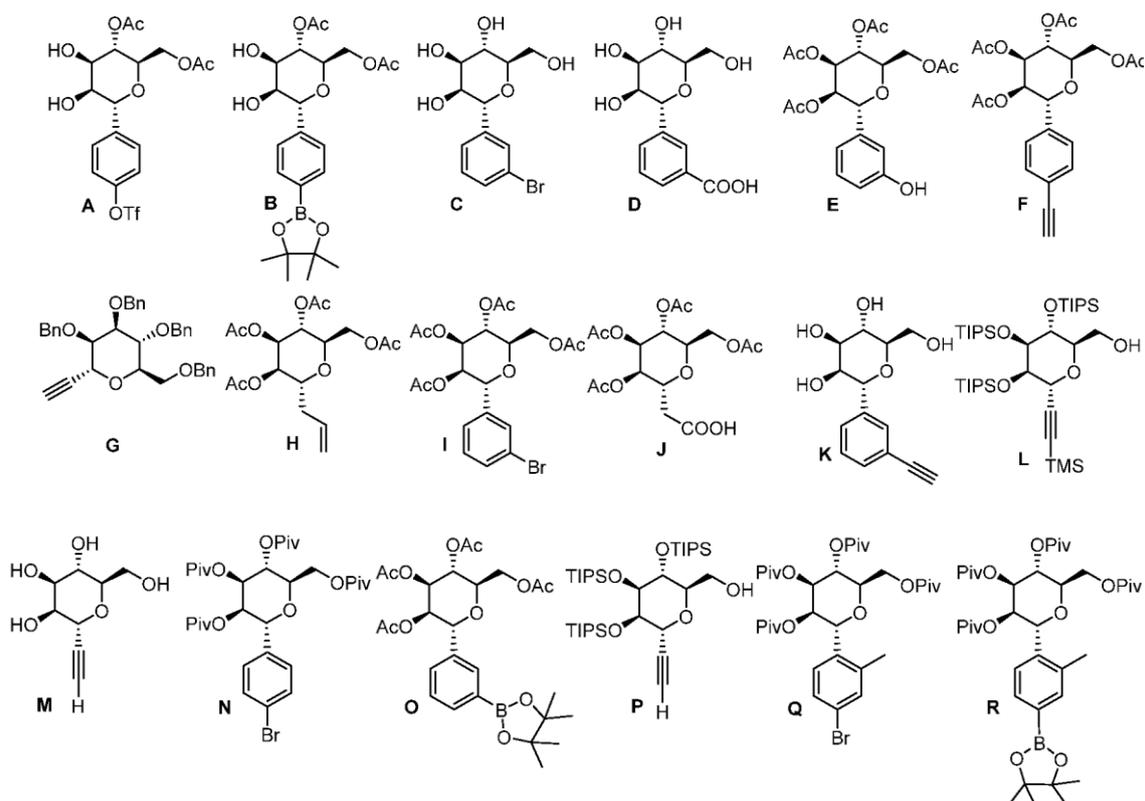
Las bis-manosidas de tipo XXVII que exhiben enlazadores de α -arilo y α -alquinilo para manosa se prepararon por reacciones previamente descritas, de acuerdo con la ruta sintética del esquema de reacción 4, método F. El acoplamiento Sonogashira entre los arilos o heteroarilos halogenados de tipo XXVI (preparados como se describe para IX) y (2R,3R,4R,5R,6R)-6-etinil-3,4,5-tris((trisisopropilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol o el análogo protegido TMS pueden proporcionar después de la desprotección secuencial de acetato y grupos TIPS si es necesario los compuestos de tipo XXVII deseados.

10 Esquema de reacción 4: método F para la preparación de compuestos de la fórmula XXIII (Z=iv)



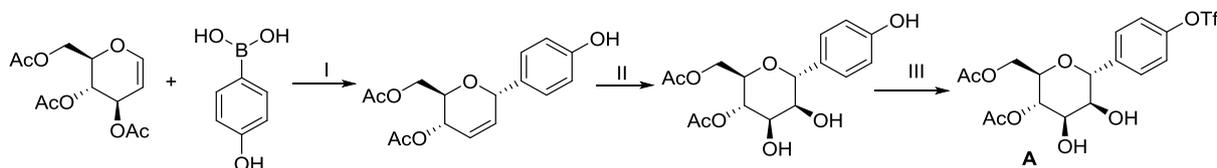
Lo siguiente es una lista de productos intermedios clave que se utilizan en la preparación de los compuestos descritos en la misma

15



5 Preparación del producto intermedio A

(((2R,3S,4R,5S,6R)-3-Acetoxy-4,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometilsulfonilo)fenil]tetrahidropiran-2-il)metil acetato)



10

Etapa I: [(2R,3S,6S)-3-Acetoxy-6-(4-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil acetato

Se agregó acetonitrilo (50.00 ml) a una mezcla de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxy-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metil acetato (9.869 g, 36.25 mmol), ácido (4-hidroxifenil)borónico (5 g, 36.25 mmol) y Pd(OAc)₂ (1.221 g, 5.438 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Una cantidad adicional de ácido (4-hidroxifenil)borónico (1g) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y el producto en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice de 340 g Biotage™ SNAP con un gradiente de 5%-80% de EtOAc en Hex para proporcionar el producto del título (6.03 g).

15

20 Etapa II: acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-Acetoxy-4,5-dihidroxi-6-(4-hidroxifenil)tetrahidropiran-2-il]metilo

A una suspensión de [(2R,3S,6S)-3-acetoxy-6-(4-hidroxifenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil acetato (6,03 g, 19,69 mmol) en THF (36 ml)/agua (24 ml) se agregó metansulfonamida (2,810 g, 29,54 mmol), OsO₄ (6,007 g, 7,4 ml de 2.5% p/p en -t-BuOH, 0.5907 mmol) y NMO (4,613 g, 39,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregó 1M de Na₂S₂O₃ (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml) y secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró, el solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice de 220 g Biotage™ SNAP con un gradiente de 0%-20% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto del título (6,05 g).

25

30 LC-MS: m/z = 329.3 (M+Na⁺)

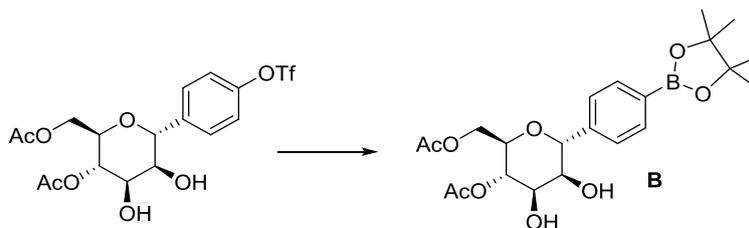
Etapa III: producto intermedio A

A una solución de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxy-4,5-dihidroxi-6-(4-hidroxifenil)tetrahidropiran-2-il]metil acetato

(872 mg, 2.562 mmol) en CH_2Cl_2 (22 ml) se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenilo-N-(trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida (1.190 g, 3.331 mmol), NEt_3 (518.5 mg, 714 μl , 5.124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice de 100 g Biotage™ SNAP con un gradiente de 0%-20% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ sobre 15 volúmenes de columna para proporcionar el producto del título (1.06 g).

Preparación del producto intermedio B

10 $[(2R,3S,4R,5S,6R)\text{-}3\text{-Acetoxi-}4,5\text{-dihidroxi-}6\text{-}[4\text{-}(4,4,5,5\text{-tetrametil-}1,3,2\text{-dioxaborolan-}2\text{-il})\text{fenil}]\text{tetrahidropiran-}2\text{-il}]\text{metil acetato}$)

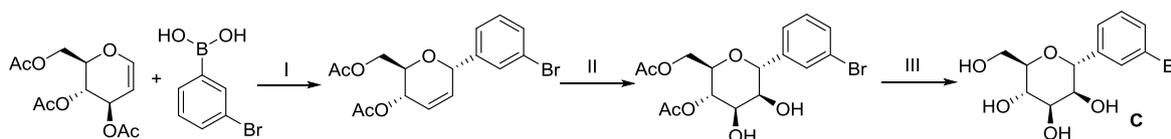


15 Una mezcla de $[(2R,3S,4R,5S,6R)\text{-}3\text{-acetoxi-}4,5\text{-dihidroxi-}6\text{-}[4\text{-}(4,4,5,5\text{-tetrametil-}1,3,2\text{-dioxaborolan-}2\text{-il})\text{fenil}]\text{tetrahidropiran-}2\text{-il}]\text{metil acetato}$ (350 mg, 0.74 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) en DMF (3.7 ml) se desgaseó haciendo burbujear $\text{N}_2(\text{g})$ por 5 min. La mezcla de reacción después se calentó a 80°C durante 5h. El solvente se eliminó bajo alto vacío y el producto en bruto se trituró con EtOAc (10 ml) y filtró. El filtrado se concentró y purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 25 g con una elución gradiente de 40%-60% de EtOAc en Hex y un caudal de 24 ml/min durante 20 min para proporcionar el producto del título (168 mg, 0.3731 mmol, 50.36%) como una espuma. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

25 LC-MS: $m/z = 451.3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación del producto intermedio C

30 $((2R,3S,4R,5S,6R)\text{-}2\text{-}(3\text{-Bromofenil})\text{-}6\text{-}(\text{hidroximetil})\text{tetrahidro-}2\text{H}\text{-piran-}3,4,5\text{-trioil})$



Etapa I: $((2R,3S,6S)\text{-}3\text{-Acetoxi-}6\text{-}(3\text{-bromofenil})\text{-}3,6\text{-dihidro-}2\text{H}\text{-piran-}2\text{-il})\text{metil acetato}$

35 Una solución de $[(2R,3S,4R)\text{-}3,4\text{-diacetoxi-}3,4\text{-dihidro-}2\text{H}\text{-piran-}2\text{-il}]\text{metil acetato}$ (3.00 g, 11.02 mmol) y ácido (3-bromofenil)borónico (4.43 g, 22.04 mmol) en CH_3CN (22 ml) se desgaseó haciendo burbujear gas nitrógeno durante 3 min. Se agregó acetato de paladio (II) (371 mg, 1.65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 5h, después se agregó otra porción de acetato de paladio (II) (371 mg, 1.65 mmol) y la agitación continuó durante 18 h. El solvente se evaporó y la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La mezcla se filtró a través de un cartucho separados de fase, el filtrado se evaporó y purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 50 g utilizando una elución gradiente de 5% -10% de EtOAc/Hex con un caudal de 40 ml/min durante 30 min para proporcionar el producto del título (1.61 g, 4.36 mmol, 40%) como un aceite. LC-MS: $m/z = 391.1, 393.1$ ($\text{M}+\text{Na}^+$)

45 Etapa II: $((2R,3S,4R,5S,6R)\text{-}3\text{-Acetoxi-}6\text{-}(3\text{-bromofenil})\text{-}4,5\text{-dihidroxitetrahidro-}2\text{H}\text{-piran-}2\text{-il})\text{metil acetato}$

50 A una solución de $[(2R,3S,6S)\text{-}3\text{-acetoxi-}6\text{-}(3\text{-bromofenil})\text{-}3,6\text{-dihidro-}2\text{H}\text{-piran-}2\text{-il}]\text{metil acetato}$ (1.60 g, 4.33 mmol) en agua (3 ml) y THF (19 ml) se agregó metansulfonamida (618 mg, 6.50 mmol), tetróxido de osmio (1.3 ml de 2.5% p/v en t-BuOH, 0.130 mmol) y N-metilmorfolin-N-óxido (2.030 g, 17.33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 días. Otra porción de tetróxido de osmio (1.3 ml de 2.5% p/v en t-BuOH, 0.130 mmol), metansulfonamida (618 mg, 6.50 mmol) y N-metilmorfolin-N-óxido (2.030 g, 17.33 mmol) se agregó y la mezcla se agitó 24 h más. El solvente se evaporó y la mezcla en bruto se diluyó con una solución saturada de bisulfito de sodio (50 ml) y extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinado se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó. El material de tipo gel obtenido se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y diluyó con

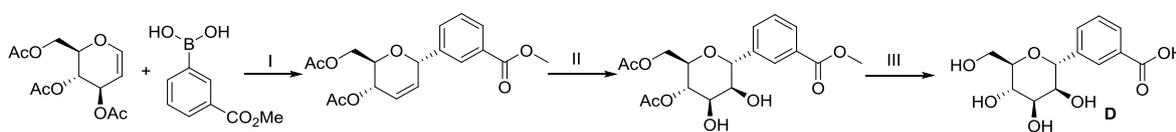
éter dietílico y colocó en el refrigerador por 2 h. La mezcla se filtró y lavó con éter dietílico y secó bajo alto vacío para proporcionar el producto del título (1.480 g, 85%) como un sólido. LC-MS: m/z = 425.1, 427.1 (M+Na⁺)

Etapa III: el producto intermedio C

5 Se disolvió ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-Acetoxi-6-(3-bromofenil)-4,5-dihidroxitetrahydro-2H-piran-2-il)metil acetato (1.48 g) en MeOH (20 ml) y se agregó MeONa en MeOH (187 µl de 25% p/v, 0.87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 4h. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de resina Amberlite IR120H hasta que el pH cambió a neutral. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó y el sólido se trituroó con Et₂O (2 x 10 ml) para proporcionar el producto del título (1.08 g, 3.046 mmol, 70.3%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 4.6, 3.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.71 (m, 3H), 3.61 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H). LC-MS: m/z = 341.1, 343.1 (M+Na⁺).

15 Preparación del producto intermedio D

Ácido 3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)benzoico



20 Etapa I: 3-((2S,5S,6R)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)benzoato de metil

25 Se preparó 3-[(2R,3S,6S)-3-acetoxi-2-(acetoximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-6-il]benzoato de metilo utilizando el mismo procedimiento como se describe en la etapa I para la preparación del producto intermedio C, pero utilizando ácido (3-metoxicarbonilfenil) borónico como el material de partida. LC-MS: m/z = 371.2 (M+Na⁺).

Etapa II: 3-((2R,3S,4R,5S,6R)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-3,4-dihidroxitetrahydro-2H-piran-2-il)benzoato de metilo

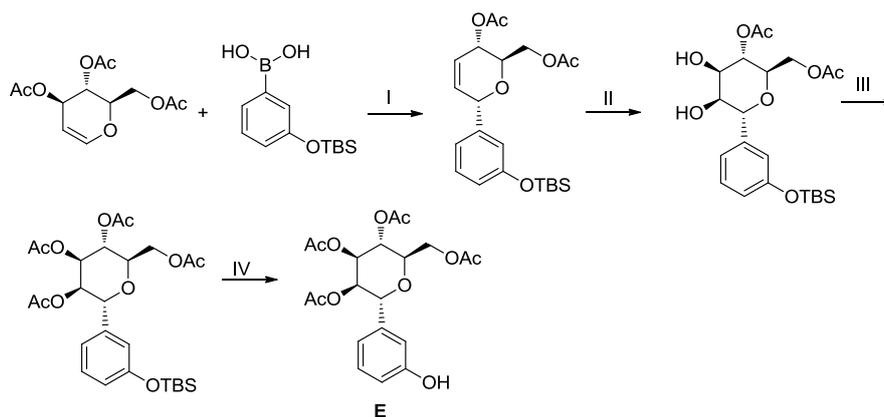
30 Se preparó 3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-3,4-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]benzoato de metilo utilizando el mismo procedimiento como se describe en la etapa II para la preparación el producto intermedio C. LC-MS: m/z = 383.3 (M+H⁺).

Etapa III: el producto intermedio D

35 Una mezcla de 3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-3,4-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]benzoato de metilo (2.20 g, 5.75 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con MeONa en MeOH (341 µl de 25% p/v, 1.58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 18h. Los volátiles se evaporaron, la mezcla se disolvió en MeOH (30 ml), se agregó hidróxido de sodio acuoso (5.1 ml de 2 M, 10.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 15h. La mezcla se neutralizó por la adición de resina Amberlite IR120H hasta que el pH cambió a neutral. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto del título (1.57 g, 66%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 7.5, 3.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H). LC-MS: m/z = 285.2 (M+H⁺).

45 Preparación del producto intermedio E

((2R,3R,4R,5R,6R)-2-(Acetoximetil)-6-(3-hidroxifenil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato)



Etapa I: [(2R,3S,6S)-3-Acetoxy-6-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil acetato

5 A una solución de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxy-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metil acetato (1.100 g, 4.040 mmol) en 10 ml de CH₃CN se agregó ácido [3-(terc-butil-dimetil-silil)oxifenil] borónico (2.038 g, 8.080 mmol) y Pd(OAc)₂ (136.1 mg, 0.6060 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 5 h y después a esta se agregó otro lote de Pd(OAc)₂ (136 mg, 0.606 mmol) y ácido [3-(terc-butil-dimetil-silil)oxifenil] borónico (2.038 g, 8.080 mmol). Después se agitó a RT durante la noche. La mezcla se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ y filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y el residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 100 g usando un gradiente de EtOAc en Hex (0-20%) en 20 volúmenes de columna para proporcionar el producto del título (805 mg, 47%) como un aceite, que se solidificó durante el reposo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7.06 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 1.88 y 1.87 (2s, 6H), 0.78 (m, 9H), 0.00 (m, 6H).

15 Etapa II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-Acetoxy-6-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-4,5-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]metil acetato

20 A una solución de [(2R,3S,6S)-3-acetoxy-6-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil acetato (2.500 g, 5.944 mmol) en agua (10 ml)/t-BuOH (10 ml) se agregó metansulfonamida (848.0 mg, 8.92 mmol), 2.5% de OsO₄/t-BuOH (1.9 ml, 0.149 mmol), NMO (1.393 g, 11.89 mmol) y lutidina (689 µl, 5.94 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche. Después se extinguió con 15% de bisulfito de sodio (15 ml) y diluyó con EtOAc (40 ml). La fase acuosa después se separó, lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) consecutivamente, secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 100 g usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ (0-6%) en 20 volúmenes de columna para proporcionar el compuesto del título (2.20 g, 81%) como un aceite. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 7.06 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 1.86 y 1.83 (2s, 6H), 0.78 (m, 9H), 0.00 (m, 6H).

30 Etapa III: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(Acetoximetil)-6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

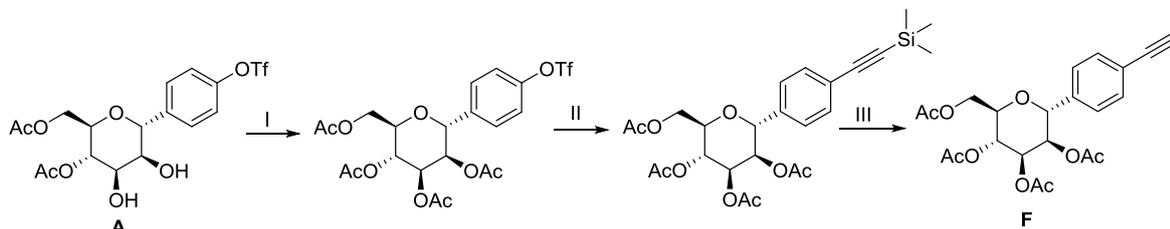
35 A una solución de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxy-6-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]-4,5-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]metil acetato (1.00 g, 2.20 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0°C, bajo N₂, se agregó 2,6-lutidina (872 µl, 6.60 mmol) seguido por DMAP (53.8 mg, 0.44 mmol) y anhídrido acético (623 µl, 6.60 mmol). La solución amarilla se agitó a 0°C durante 1.5 h. TLC (30% de EtOAc/hex) mostró el consumo completo del material de partida. La reacción se trató con KHSO₄ (15%, 2 x 6 ml) después lavó con salmuera, secó y evaporó. El material en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP usando EtOAc-Hex (0-5%, 3 CV; 5-30%, 20 CV) como eluyente para proporcionar el producto del título (1.02 g) como una goma transparente.

40 Etapa IV: el producto intermedio E

45 A una solución agitada de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxifenil]tetrahidropiran-2-il]metil acetato (1.02 g, 1.799 mmol) en THF (10 ml) se agregó ácido acético (162.0 mg, 153 µl, 2.698 mmol) y TBAF (5.4 ml de 1 M, 5.397 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 30 min. Después se diluyó con EtOAc (30 ml), lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), secó sobre sulfato de sodio, y concentró. El material en bruto se purificó en una columna de gel de sílice Biotage™ SNAP de 25 g usando EtOAc en Hex (5%, 5 CV; 5-30%, 25 CV; 30-40% 5 CV, 40-50%, 30 CV) como eluyente para proporcionar el producto del título (409 mg, 48.35%) como una espuma blanca. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (t, 1H), 6.92 (dd, 2H), 6.76 (dd, 1H), 5.86 (t, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 1H), 2.08 (d, 6H), 2.02 (d, 6H).

Preparación del producto intermedio F

((2R,3R,4R,5R,6R)-2-(Acetoximetil)-6-(4-etinilfenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato)



5

Etapa I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]tetrahidropiran-2-il]metil acetato

A una solución de (2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]tetrahidropiran-2-il]metil acetato (256 mg, 0.542 mmol) en 2.6 ml de CH₂Cl₂ se agregó secuencialmente piridina (132 μl, 1.63 mmol), Ac₂O (128 μl, 1.36 mmol) y DMAP (6.6 mg, 0.054 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h, diluyó con agua (1 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (10 a 80% de EtOAc en Hex) para proporcionar el producto del título (232 mg, 77%).

15

Etapa II: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(Acetoximetil)-6-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

A una mezcla de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]tetrahidropiran-2-il]metil acetato (1217 mg, 2.187 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (178.6 mg, 0.2187 mmol) y CuI (83.3 mg, 0.437 mmol) en 12 ml de DMF se agregó Et₃N (1.5 ml, 11 mmol) seguido por etinil(trimetil)silano (1.54 ml, 10.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado durante 21 h, enfrió a RT, y diluyó con agua (40 ml). La mezcla de reacción se extrajo por EtOAc (5 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 10 ml), 10 ml de salmuera, secó sobre Na₂SO₄, y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (10 a 80% EtOAc en Hex) para proporcionar el producto del título (1.0596 g, 96%).

25

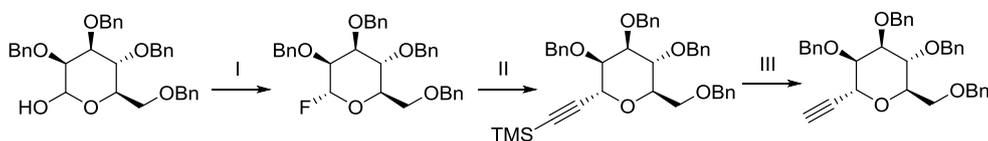
Etapa III: el producto intermedio F

A una solución de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (1.054 g, 2.089 mmol) en 21 ml de THF se agregó secuencialmente AcOH (150.6 mg, 143 μl, 2.507 mmol) y TBAF 1M en THF (2.298 ml de 1 M, 2.298 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h, y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (10 a 80% EtOAc en Hex) para proporcionar el compuesto del título (892 mg, 99%).

35

Preparación del producto intermedio G

((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-etinil-tetrahidropiran)



40

Etapa I: (2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-fluoro-tetrahidropiran

A una solución de (3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-ol (10.8 g, 19.98 mmol) y tetrafluoroborato (dietilamino)difluorosulfonio (7.075 g, 29.97 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ se agregó DBU (4.8 ml, 32.1 mmol) a -15°C y después agitó durante 20 min. La reacción se extinguió con solución de bicarbonato de sodio saturada. Después la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera consecutivamente, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron a sequedad. El residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 100 g usando un gradiente de EtOAc en Hex (0-15%, 20 CV) para obtener una fracción principal conteniendo el producto del título (6.40 g). LC-MS: m/z = 565.4 (M+Na⁺).

50

Etapa II: Trimetil-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]silano

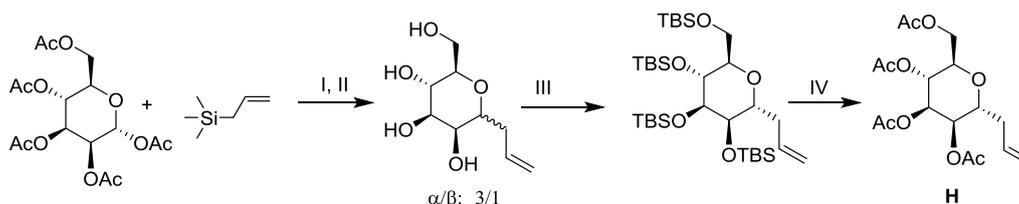
A una solución de (2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-fluoro-tetrahidropiran (1120 mg, 2.064 mmol) y trifluoro(2-trimetilsilil-etinil)boranuida (Ion de potasio (1)) (547.6 mg, 2.683 mmol) en CH₃CN (15 ml) se agregó BF₃.OEt₂ (351.6 mg, 306 µl, 2.48 mmol) a -10°C y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 20 min a la misma temperatura. Después se diluyó con EtOAc (30 ml), extinguió con solución de bicarbonato de sodio saturada, lavó con agua y salmuera consecutivamente, secó sobre sulfato de sodio, concentró a sequedad. El residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 50 g usando un gradiente de EtOAc en Hex (0-15%, 20 CV) para obtener el producto del título (1.06 g) como aceite.

Etapa III: el producto intermedio G

A una solución de trimetil-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]silano (550 mg, 1.0 mmol) en THF (10 ml) se agregó 1M de TBAF/THF (1.5 ml de 1 M, 1.500 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 20 min. Después se diluyó con EtOAc (30 ml), lavó con agua y salmuera consecutivamente, secó con sulfato de sodio, filtró y concentró a sequedad. El residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 25g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-15% en 20 CV para obtener (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-etinil-tetrahidropiran (450 mg) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.20 (m, 18H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.58 (m, 6H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 3H), 2.49 (d, 1H).

Preparación del producto intermedio H

([(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-alil-tetrahidropiran-2-il]metil acetato)



Etapa I: (2R,3R,4R,5R)-2-(Acetoximetil)-6-aliltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato

A una solución agitada de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5,6-tetraacetoxitetrahidropiran-2-il]metil acetato (5 g, 12.81 mmol) y alil-trimetil-silano (6.1 mL, 38.43 mmol) en CH₃CN (30 ml) se agregó BF₃.EtO₂ (Éter (1)) (8.12 mL, 64.05 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 2 días, vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y agito hasta que se detuvo el burbujeo. Después se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera consecutivamente, secaron con sulfato de sodio, filtraron, y concentraron a sequedad. El residuo se purificó sobre un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 100 g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-50% en 20 volúmenes de columna para obtener el producto del título (2.2 g, 46%), que contiene α/β-3:1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, 1H), 5.40 - 4.97 (m, 5H), 4.28 (ddd, 1H), 4.21 - 3.96 (m, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 2.57 - 2.33 (m, 2H), 2.18 - 1.94 (m, 12H).

Etapa II: (3S,4R,5S,6R)-2-Alil-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

A una solución agitada de (2R,3R,4R,5R)-2-(acetoximetil)-6-aliltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato (3.9 g, 10.47 mmol) en MeOH (22.5 ml) se agregó 25% p/v MeONa en MeOH (241 µl, 1.047 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche, neutralizó con resina Amberlite 120 (H). Después de la filtración, el filtrado se concentró a sequedad y el residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 50 g usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ (0-20%) en 24 volúmenes de columna para obtener el producto del título (1.9 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5.95 - 5.69 (m, 1H), 5.08 (ddd, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.54 (m, 5H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (dq, 1H).

Etapa III: [(2R,3R,4R,5R,6R)-2-Allyl-3,5-bis[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-6-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidropiran-4-il]oxi-terc-butil-dimetil-silano

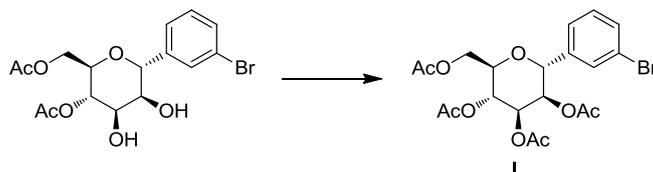
Al (3S,4R,5S,6R)-2-alil-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (1.9 g, 9.30 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) se agregó DIPEA (8.10 ml, 46.52 mmol) seguido por TBDMSOTf (9.40 ml, 40.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, después diluyó con CH₂Cl₂, lavó con una solución saturada de CuSO₄, H₂O, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró y secó. El residuo en bruto se purificó por un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP de 100 g utilizando EtOAc en Hex 0 a 2% en 24CV para proporcionar el producto del título (4 g, 65%). RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (tt, 1H), 5.18 - 4.83 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 4H), 3.63 (t, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.10 - 0.66 (m, 36H), 0.28 - -0.28 (m, 24H).

Etapa IV: el producto intermedio H

A una solución de [(2R,3R,4R,5R,6R)-2-*alil*-3,5-bis[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-6-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]tetrahidropiran-4-il]oxi-*terc*-butil-dimetil-silano (4 g, 6.05 mmol) en DMSO seco (35 ml) bajo N₂, se agregó TBAF (26.6 ml de 1 M en THF, 26.62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60°C. La reacción se enfrió a RT, se agregó piridina (5.38 ml, 66.54 mmol), anhídrido acético (5.7 ml, 60.49 mmol) y DMAP catalítico (36.94 mg, 0.30 mmol) y la agitación continuó durante 20h. La reacción se vertió lentamente en hielo/agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃, H₂O, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (2.00 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, 1H), 5.35 – 4.99 (m, 5H), 4.31 (dd, 1H), 4.20 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.71 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.47 – 2.29 (m, 1H), 2.23 – 1.91 (m, 12H).

Preparación del producto intermedio I

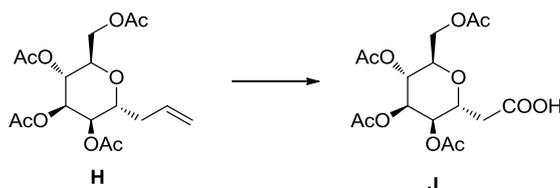
([(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-(3-bromofenil)tetrahidropiran-2-il]metil acetato)



A una solución de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-6-(3-bromofenil)-4,5-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]metil acetato (604.8 mg, 1.5 mmol) en THF (10 ml) se agregó DIPEA (969.3 mg, 1.31 ml, 7.50 mmol), DMAP (18.3 mg, 0.150 mmol) y Ac₂O (536.0 mg, 495 μl, 5.25 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante la noche. Después se extinguió con solución de bicarbonato de sodio saturada. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3X15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera consecutivamente, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron a sequedad. El residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-30% en 20 volúmenes de columna para obtener el producto del título (650 mg, 1.334 mmol, 88.9%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.28 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 1H), 2.13 (2s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

Preparación del producto intermedio J

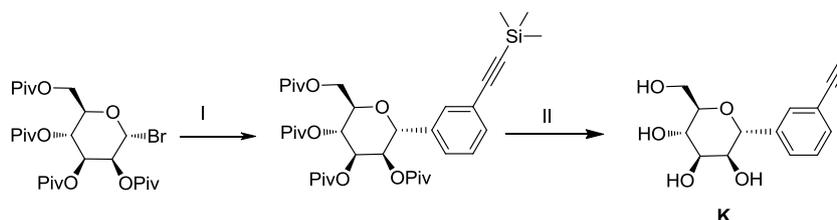
(Ácido 2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il] acético)



A una solución del producto intermedio H (220 mg, 0.590 mmol) en una mezcla de CH₃CN (1.1 ml) / CCl₄ (1.1 ml) / H₂O (1.9 ml) se agregó NaIO₄ (147.1 μl, 2.66 mmol) seguido por Cl₃Ru (Agua (1)) (53.27 mg, 0.234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h, diluyó con agua y CH₂Cl₂, filtró sobre celite, lavó con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron para proporcionar el producto del título (110 mg, 74%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 391.3(M+H⁺).

Preparación del producto intermedio K

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(3-Etínilfenil)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I: 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(2,2-dimetilpropanoyloxi)-6-[3-(2-trimetilsililetinil)fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

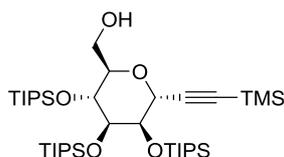
5 Una solución de n-Bu₃MgLi (2.65 ml de 0.65 M, 1.725 mmol) en Hex - heptano - dibutiléter (8:20:3) se agregó a 2-(3-bromofenil)etnil-trimetil-silano (1.248 g, 1.05 ml, 4.928 mmol) en tolueno (2.4 ml) y dibutiléter (1.4 ml) a 0°C y agitó en un cuarto frío durante 25 h. Una solución de ZnBr₂-LiBr en dibutiléter (2.6 ml de 1.05 M, 2.711 mmol) se agregó por goteo, se eliminó el baño de enfriamiento, agitó a RT durante 1 h. Una solución de [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-bromo-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoyloxi)tetrahidropiran-2-il]metil 2,2-dimetilpropanoate (2.38 g, 4.107 mmol) en tolueno (4.3 ml) se agregó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 90°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se vertió en solución acuosa de 1 N HCl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄), concentraron, purificaron en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 100 g utilizando EtOAc en Hex (0% a 10%, 12 CV, 10%, 5 CV) como eluyente para proporcionar el producto del título (765 mg) como un aceite.

15 Etapa II: el producto intermedio K

A una suspensión agitada de 2,2-dimetilpropanoato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[3-(2-trimetilsililetinil)fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (765 mg, 1.137 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó MeONa (4.6 ml de 0.5 M, 2.274 mmol) y agitó a RT durante 24 h. A la solución resultante se agregó DOWEX 50WX4-400 hasta un pH 4-5, filtró, eluyó con MeOH. El filtrado se concentró, purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 40 g utilizando EtOAc-MeOH-H₂O (47.5:1.5:1 a 10:1.5:1) como eluyente para proporcionar el producto del título (170 mg, 55%) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 265.28 (M+H⁺).

25 Preparación del producto intermedio L

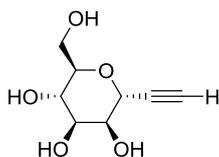
[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)-6-(2-trimetilsililetinil)tetrahidropiran-2-il]metanol



30 El producto intermedio L se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Jurgen Stichler-Bonaparte et. al. *Helv Chim. Acta.* 2001, 84(8), 2355-2367),

Preparación del producto intermedio M

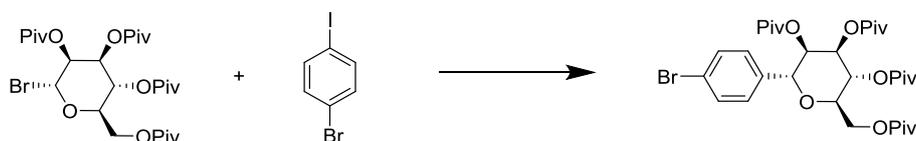
35 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-etnil-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol



40 El producto intermedio M se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Jurgen Stichler-Bonaparte et. al. *Helvetica Chimica Acta*, 2001, 84(8), 2355-2367

Preparación del producto intermedio N

45 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(4-bromofenil)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metilo

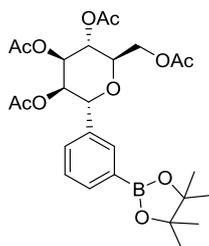


50 Una solución de n-Bu₃MgLi (2.20 ml de 0.66 M, 1.45 mmol) en hexano-heptano-dibutiléter (8:20:3) se agregó a 1-bromo-4-yodo-benceno (1.172 g, 4.141 mmol) en tolueno (2.0 ml) y dibutiléter (1.2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3.5 h, después se agregó por goteo una solución de ZnBr₂-LiBr en dibutiléter (2.17 ml de 1.05 M, 2.28 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó a RT durante 1 h

después se agregó una solución de 2,2-dimetilpropanoato [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-bromo-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metilo (2.00 g, 3.45 mmol) en tolueno (3.60 ml). La mezcla final se colocó en un baño de aceite precalentado a 90°C durante 4 h (TLC mostró mucho material de partida), continuó a 100°C durante 22 h. La mezcla resultante se enfrió a RT, vertió en solución acuosa de 1N HCl (40 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄, concentraron, purificaron en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 100 g utilizando EtOAc-Hex (0% a 15%, 8 CV) como eluyente y dieron el compuesto del título (1.00g, 44%). (Ref. Sebastien Lemaire et. al. Org. Letts. 2012, 14, 1480-1483)

10 Preparación del producto intermedio O:

(2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil triacetato



15

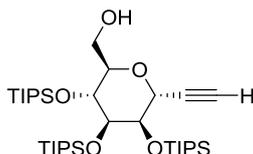
El producto intermedio I (6.640 g, 13.63 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y la mezcla se desgaseó 3 veces con una aspiradora casera y N₂. 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.191 g, 20.44 mmol), KOAc (5.351 g, 54.52 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (1.113 g, 1.363 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó a 60°C durante 24 h. La mezcla resultante se enfrió a RT y filtró sobre Celite. La fracción DMF se lavó con Hex (3x100 ml), diluyó con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con 100 ml de NH₄Cl acuoso (20%), agua (2x100 ml), salmuera, secó sobre Na₂SO₄ después evaporó a sequedad. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 340 g utilizando EtOAc-Hex (7 a 60%) como eluyente para proporcionar el producto del título contaminado con dioxaborolano. El residuo se trituroó en heptano a 0°C y el aceite resultante se aisló por decantación y finalmente secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (7.512g). LC-MS: m/z = 557.4 (M+Na⁺).

20

25

Preparación del producto intermedio P:

30 ((2R,3R,4R,5R,6R)-6-etinil-3,4,5-tris((triisopropilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol



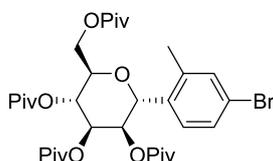
35

A una solución del producto intermedio L (1.02 g, 1.40 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó K₂CO₃ (386 mg, 2.80 mmol). Después de agitar durante 1h, la reacción se trató con resina Dowex 50WX4-400 prelavada, filtró y lavó con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar una goma incolora que se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en un cartucho Biotage™ SNAP 25g, usando un gradiente de EtOAc en Hex, 0-20% como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título como incoloro (878 mg, 96% de rendimiento).

40

Preparación del producto intermedio Q:

45 tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

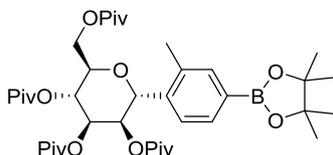


El producto intermedio Q se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio N

pero utilizando 4-bromo-1-yodo-2-metil-benceno como material de partida.

Preparación del producto intermedio R:

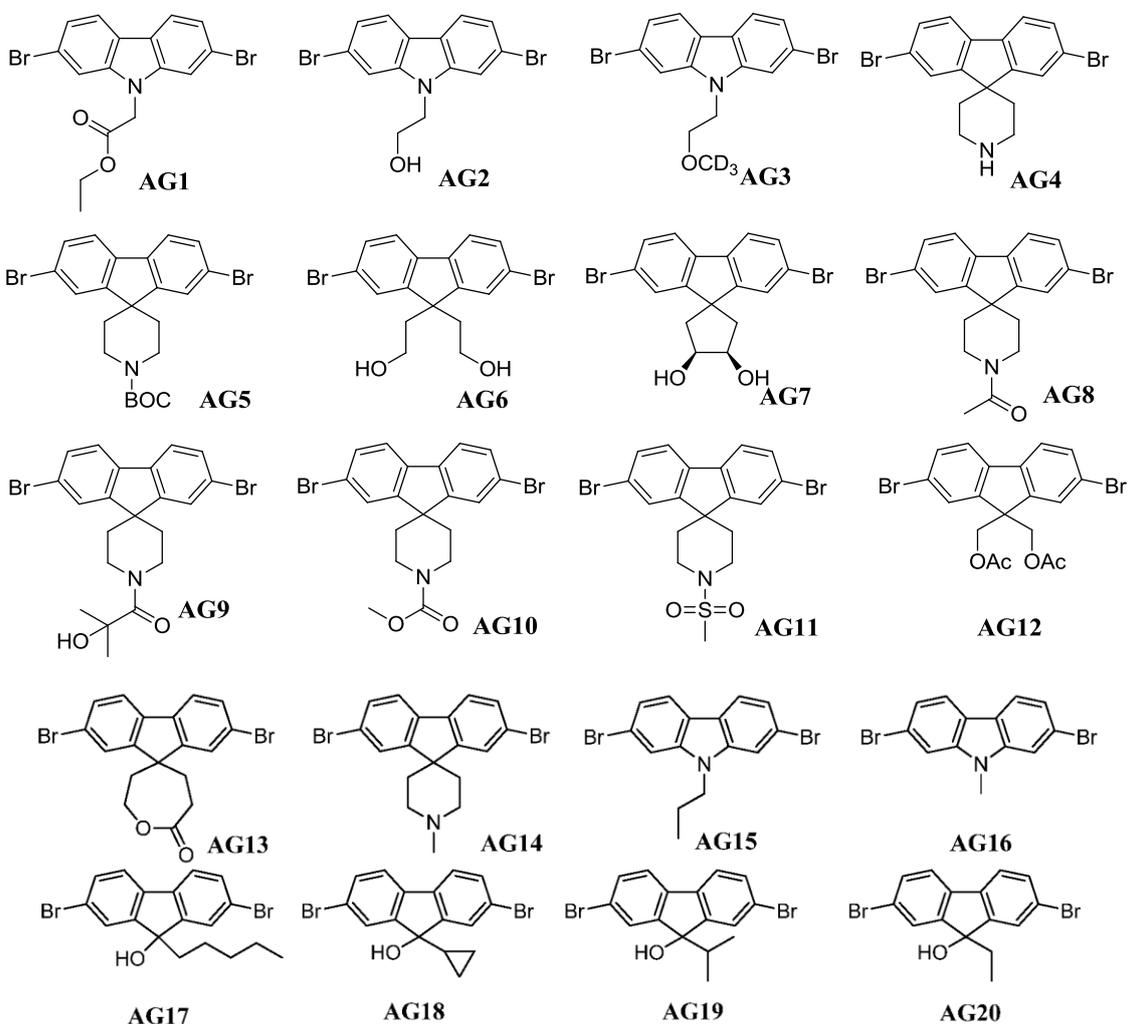
- 5 tris(2,2-dimetilpropanoato) (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

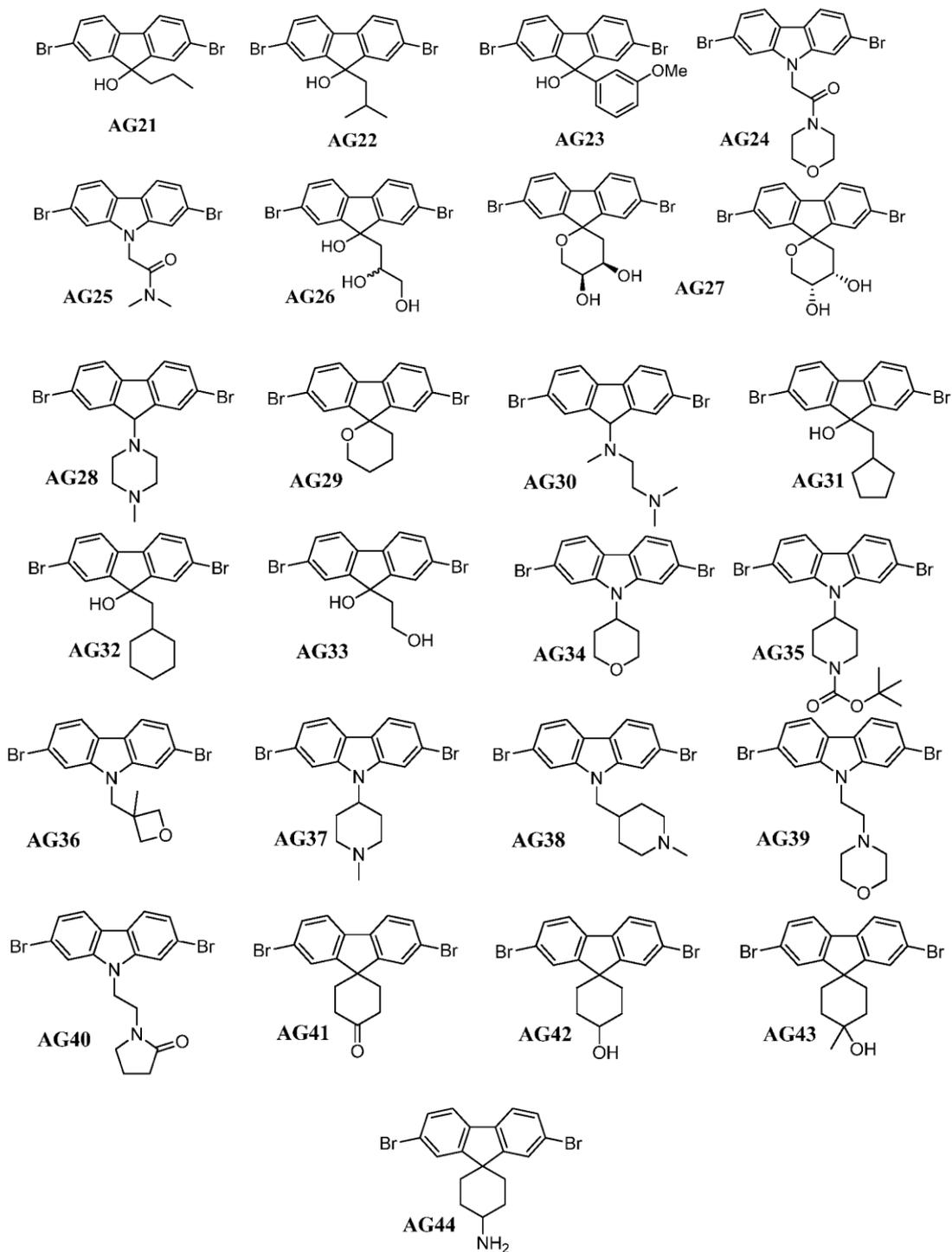


- 10 El producto intermedio R se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio O pero utilizando el producto intermedio Q como material de partida.

Se presenta a continuación una lista de productos intermedios clave que se utilizan en la preparación de los compuestos descritos en la misma:

15

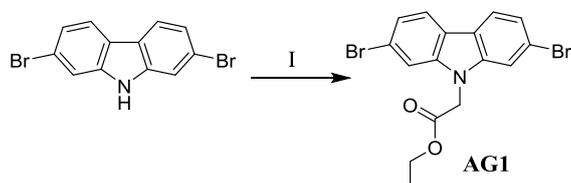




5

Preparación del producto intermedio AG1

2-(2,7-dibromocarbazol-9-il)acetato de etilo

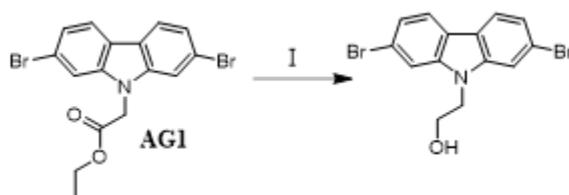


10

A una solución de 2,7-dibromo-9H-carbazol (3.00 g, 9.23 mmol) en CH₃CN (30 ml) se agregó 2-yodoacetato de etilo (5.926 g, 3.274 ml, 27.69 mmol) y Cs₂CO₃ (3.008 g, 9.231 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, enfrió a RT, diluyó con EtOAc (50 ml), filtró a través de un embudo sinterizado, los sólidos se lavaron con EtOAc (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). El filtrado se lavó con solución acuosa de NH₄Cl, salmuera, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para proporcionar un sólido. Esto anterior se disolvió en CH₂Cl₂, se agregó heptano, el CH₂Cl₂ se eliminó lentamente bajo vacío y el precipitado resultante se filtró, lavó con heptano para proporcionar el compuesto del título (1.75 g, 3.97 mmol, 43%) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 410.16, encontrado 410.16 (M+1)⁺

Preparación del producto intermedio AG2:

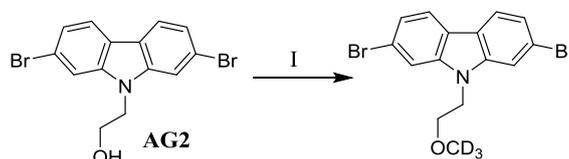
(2R,3S,4R,5S,6R)-2-etinil-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol



A una mezcla de 2-(2,7-dibromocarbazol-9-il)acetato de etilo (500 mg, 1.216 mmol) en THF (3.0 ml) se agregó borano (1.58 ml de 1 M, 1.58 mmol) en THF a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5.5 h (LC-MS mostró 80% de SM). La mezcla de reacción continuó durante 88 h. Se extinguió cuidadosamente con una mezcla de THF:Agua (1:1,4 ml), basificó con K₂CO₃ sólido, se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron, concentraron para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 88.19%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H). ESI-MS m/z encontrado 368.18 (M+1)⁺.

Preparación del producto intermedio AG3:

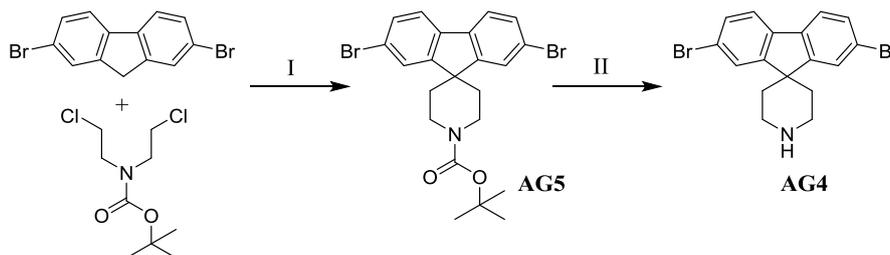
2,7-Dibromo-9-[2-(trideuteriometo)etil]carbazol



A una suspensión agitada fría (0°C) de 60% NaH en aceite (51 mg, 1.27 mmol) (prelavado con tolueno) en DMF (1 ml) se agregó una solución del producto intermedio AG3, (260 mg, 0.634 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C 45 min, trató con trideuterio(yodo)metano (118 µl, 1.90 mmol), agitó durante 20 min. El baño de enfriamiento se removió, y la mezcla se agitó 45 min, extinguió con solución acuosa de NH₄Cl. El precipitado resultante se filtró, lavó con agua, secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 78%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

Preparación del producto intermedio AG4:

2,7-Dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidina]



Etapa I: 2,7-dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo. Producto intermedio AG5

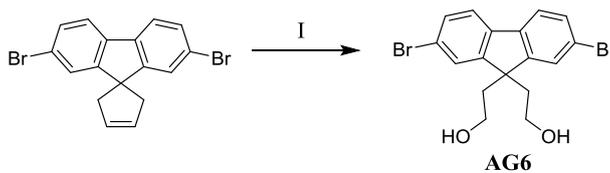
5 A una solución agitada enfriada (0°C) de 2,7-dibromo-9H-fluoreno (7.500 g, 23.15 mmol) en THF (38 ml) se agregó NaH en aceite (3.7 g, 146.5 mmol) en porciones. El baño de enfriamiento se eliminó, la mezcla se agitó a RT durante 30 min (se observó una rápida evolución del gas hidrogeno), volvió a enfriar a 0°C. Una solución de N,N-bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo (4.00 g, 16.52 mmol) en THF (6.0 ml) después se agregó. La mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo y agitó durante 4 h (temp. del baño 75°C). La mezcla de reacción final se enfrió a RT, extinguió lentamente vertiéndola en hielo triturado, se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ Snap (340 g) usando un gradiente de EtOAc en Hex (0% a 10%, 6 CV y 10%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (5.00 g, 61%) como un sólido naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.72 (m, 4H), 1.94 – 1.74 (m, 4H), 1.53 (s, 9H).

Etapa II: el producto intermedio AG4

15 A una solución de HCl en dioxano (39.0 ml de 4 M, 156 mmol) se agregó el producto intermedio AG5, (4.50 g, 9.12 mmol) a RT. La mezcla se agitó a RT durante 45 min (producto precipitado dentro de 5 min), diluyó con Et₂O anhidro (80 ml), enfrió a -4°C y filtró. El precipitado se lavó con Et₂O (40 ml) y secó para proporcionar el compuesto del título (3.567 g, 84%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.95 (brs, 2H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 390.95712, encontrado 394.19 (M+1)⁺.

Preparación del producto intermedio AG6

25 2-[2,7-Dibromo-9-(2-hidroxietyl)fluoren-9-yl]etanol



Etapa I: 2-[2,7-dibromo-9-(2-oxoetyl)fluoren-9-yl]acetaldehído

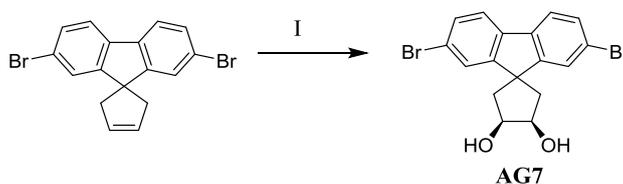
30 A una solución agitada de 2',7'-dibromospiro[ciclopenten-4,9'-fluoren] (500 mg, 1.33 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregó MeOH (100 µl, 2.47 mmol) y enfrió a -78°C. Una corriente de mezcla de O₃/O₂ se hizo burbujear a través de la solución hasta que persistió el color azul (10 min), y después el exceso de ozono se enjuagó con gas nitrógeno hasta que la solución se hizo transparente. La mezcla de reacción se extinguió con sulfuro de metilo (0.38 ml, 6.85 mmol), agitó durante 1 h, se eliminó el baño de enfriamiento, agitó durante 1 h, concentró para proporcionar el compuesto del título. Lo anterior se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa II: el producto intermedio AG6

40 A una solución agitada enfriada (0°C) de 2-[2,7-dibromo-9-(2-oxoetyl)fluoren-9-yl]acetaldehído de la etapa I (0.66 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se agregó NaBH₄ (100 mg, 2.64 mmol) en una porción, después de agitar durante 1.5 h, la mezcla de reacción se extinguió con agua (5 ml) y 1N HCl acuoso (5 ml). La mezcla se concentró y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄, y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (25 g) utilizando EtOAc en Hex (20% a 75%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 84%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 4H), 2.36 - 2.27 (m, 4H).

Preparación del producto intermedio AG7

50 (1R,2S)-2',7'-Dibromospiro[ciclopentan-4,9'-fluoren]-1,2-diol

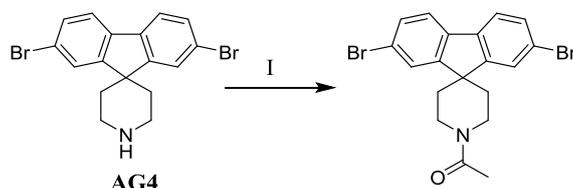


55 Un matraz de 100 ml se cargó con carbonato de potasio (880 mg, 6.367 mmol), hexacianohierro(3-) (ion de potasio (3)) (2.1 g, 6.378 mmol), 1,4-bis[(S)-[(2R,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl]]-(6-metoxi-4-

quinolil)metoxi]ftalazina (17 mg, 0.022 mmol)[(DHQD)₂PHAL] y dióxido potásico-dioxo-osmio dihidratado (2 mg, 0.005 mmol), a esto se agregó agua (5.0 ml) y t-Butanol (4.0 ml), agitó durante 15 min, se agregó metansulfonamida (304 mg, 3.196 mmol), agitó durante 15 min. A la mezcla amarilla-naranja se agregó una solución caliente de 2',7'-dibromospiro[ciclopenten-4,9'-fluoren] (200 mg, 0.5318 mmol) en EtOAc (1.0 ml) y agitó vigorosamente por 15 h. La mezcla de reacción se extinguió con sulfito de sodio (1.4 g, 13.59 mmol), agitó durante 1 h, filtró a través de un cartucho de Celite, el matraz se enjuagó con EtOAc (4 x 5 ml), el filtrado combinado se secó (Na₂SO₄), y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (25 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (10% a 50%) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 91.7%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 4.45 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 407.93607, encontrado 408.06 (M+1)⁺.

Preparación del producto intermedio AG8

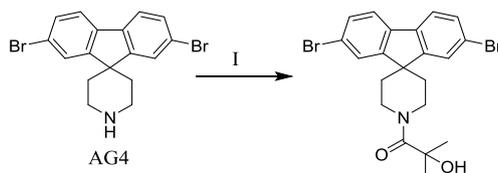
15 1-(2,7-Dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il)etanona



A una mezcla agitada de 2,7-dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidina] (Acido Clorhídrico (1)), AG4, (1000 mg, 2.142 mmol) en DMF (10 ml) se agregó Et₃N (900 μl, 6.457 mmol), a la solución transparente resultante se agregó cloruro de acetilo por goteo (180 μl, 2.532 mmol) a RT (exoterma). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, diluyó con agua (~20 ml), agitó durante 20 min, el precipitado resultante se filtró, lavó con agua (10 ml), heptano (6 ml), y secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (885 mg, 94.4%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.99 (brs, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 432.96768, encontrado 434.2 (M+1)⁺.

Preparación del producto intermedio AG9

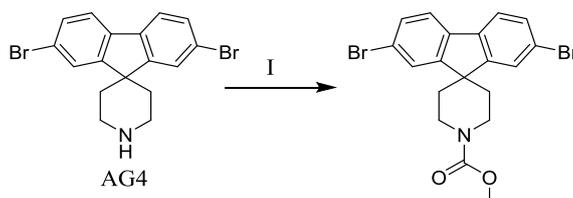
30 1-(2,7-Dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



A una mezcla agitada de 2,7-dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidina] (Acido Clorhídrico (1)), AG4, (60 mg, 0.1397 mmol) y HATU (64 mg, 0.1683 mmol) en DMF (1 ml) se agregó secuencialmente ácido 2-hidroxi-2-metil-propanoico (17.5 mg, 0.168 mmol) y Et₃N (60 μl, 0.4305 mmol) a RT, agitó durante 2 h, diluyó con agua (~3 ml), el precipitado resultante se filtró, lavó con agua, heptano (1 ml), y secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 68.1%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (brs, J = 1.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 4H), 1.60 (s, 6H).

Preparación del producto intermedio A10

45 2,7-dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carboxilato de metilo

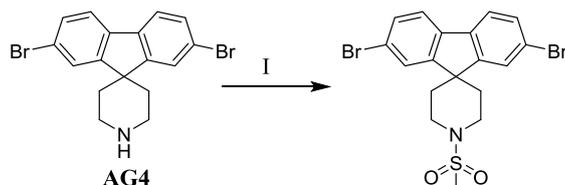


A una mezcla agitada fría (0°C) de 2,7-dibromospiro[fluoren-9,4'-piperidina] (Acido Clorhídrico (1)), AG4, (60 mg,

0.1397 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó cloroformiato de metilo (16 μl , 0.207 mmol) seguido por Et_3N (58 μl , 0.419 mmol), agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se extinguió con 1N HCl acuoso (1.5 ml), se extrajo con cloruro de metileno (3 x 2 ml). El filtrado combinado se hizo pasar a través del separador de fase, y concentró para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 88.74%) como un sólido blanco. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.84 (s, 4H).

Preparación del producto intermedio A11

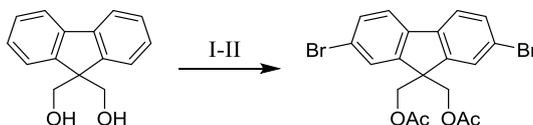
10 2,7-Dibromo-1'-metilsulfonilo-espiro[fluoren-9,4'-piperidina]



15 A una mezcla agitada fría (0°C) de 2,7-dibromoespiro[fluoren-9,4'-piperidina] (Acido Clorhídrico (1)), AG4, (60 mg, 0.1397 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó cloruro de metansulfonilo (16 μl , 0.2096 mmol) seguido por Et_3N (58 μl , 0.4191 mmol), agitó durante 1.5 hr (LC-MS mostró una completa conversión). La mezcla de reacción se extinguió con 1N HCl acuoso (1.5 ml), se extrajo con cloruro de metileno (3 x 2 ml). El filtrado combinado se hizo pasar a través del separador de fase, y concentró para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 0.1240 mmol, 88.74%) como un sólido blanco. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 4H).

Preparación del producto intermedio AG12

25 Acetato [9-(Acetoximetil)-2,7-dibromo-fluoren-9-il]metilo



Etapa I: [2,7-dibromo-9-(hidroximetil)fluoren-9-il]metanol

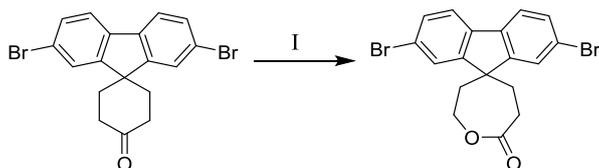
30 A una mezcla de [9-(hidroximetil)fluoren-9-il]metanol (1.584 g, 7 mmol) en agua (5.5 ml) se agregó H_2SO_4 conc. (3 gotas) y calentó a 50°C durante 4.5 h, enfrió a RT, extinguió con tiosulfato de sodio acuoso, diluyó con agua (30 ml), filtró, el precipitado se lavó con agua (15 ml), y secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (2.5 g, 70.3%) como un sólido blanco. El producto contiene ~15% de impurezas desconocidas y ha sido utilizado como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. En LC-MS, apareció un pico principal a 349 ($\text{M} - 2 \times \text{H}_2\text{O}$)⁺

Etapa II:

40 A una mezcla agitada de [2,7-dibromo-9-(hidroximetil)fluoren-9-il]metanol (250 mg, 0.492 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y piridina (1 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (25 mg, 0.205 mmol) y anhídrido acético (1 ml, 10.6 mmol) a RT, después de 1.5 h, se extinguió con 1N HCl acuoso (3 ml), agitó durante 30 min, se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 ml), los extractos combinados se lavaron con 1N HCl acuoso (2 x 4 ml), se hicieron pasar a través del separador de fase, secaron (Na_2SO_4), y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (50 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en Hex (10% a 40%, 8 CV) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 52.11%) como un sólido blanco. Apareció un pico a 349 en la LC-MS ($\text{M} - 2 \times \text{OAc}$). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 2.10 (s, 6H).

Preparación del producto intermedio AG13

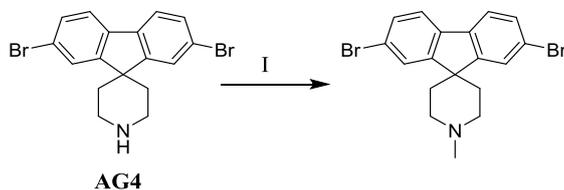
50 2,7-Dibromoespiro[fluoren-9,5'-oxepan]-2'-ona



A una solución agitada de 2,7-dibromoesp[ro[ciclohexano-4,9'-fluoren]-1-ona (277 mg, 0.6821 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se agregó m-CPBA (155 mg, 0.8982 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre MgSO₄, filtraron, y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP con un gradiente de EtOAc en Hex (0-20%, 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 71.2%) como un sólido blanco.

Preparación del producto intermedio AG14

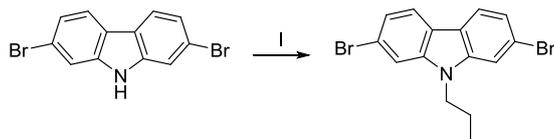
2,7-Dibromo-1'-metil-esp[ro[fluoren-9,4'-piperidina]



A una mezcla agitada de 2,7-dibromoesp[ro[fluoren-9,4'-piperidina] (Acido Clorhídrico (1)), AG4, (100 mg, 0.233 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agregó formaldehído acuoso (38 µl de 37% p/v, 0.4683 mmol) seguido por triacetoxiboranida (ion de sodio (1)) (148.0 mg, 0.698 mmol) en una porción a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h (LC-MS mostró la presencia de un producto limpio). Se extinguió con 10% de NaOH acuoso hasta un pH 6-7, se extrajo con cloruro de metileno (4 x 5 ml), los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para proporcionar el compuesto del título (91 mg, 93.9%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 404.97278, encontrado 406.28 (M+1)⁺.

Preparación del producto intermedio AG15

2,7-dibromo-9-propil-carbazol

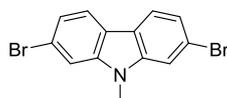


A una solución de 2,7-dibromo-9H-carbazol (150 mg, 0.462 mmol) en MeCN (9 ml) se agregó 1-yodopropano (135 µl, 1.38 mmol) y Cs₂CO₃ (752 mg, 2.31 mmol). La reacción se agitó durante 18h a reflujo. La mezcla resultante se enfrió a RT, filtró y diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, secó sobre MgSO₄, y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-5% EA/Hex) para proporcionar 2,7-dibromo-9-propil-carbazol (145 mg, 86%) como un sólido blanco.

Los productos intermedios AG16, AG24, AG25 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio AG15 utilizando el reactivo de alquilación adecuado.

Producto intermedio AG16:

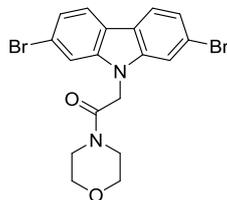
2,7-Dibromo-9-metil-carbazol



RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

Producto intermedio AG24:

2-(2,7-Dibromocarbazol-9-il)-1-morfolino-etanona

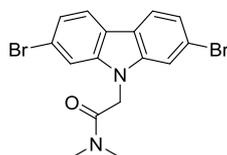


5

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.77 – 3.49 (m, 8H).

10 Producto intermedio AG25:

2-(2,7-Dibromocarbazol-9-il)-N,N-dimetil-acetamida



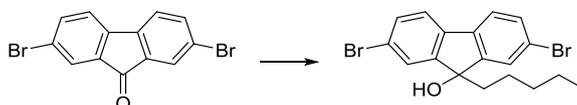
15

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

Preparación del producto intermedio AG17

20

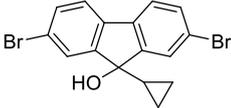
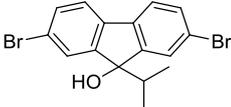
2,7-dibromo-9-pentil-fluoren-9-ol

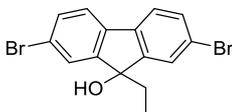
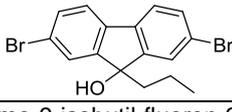
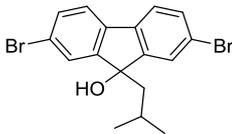
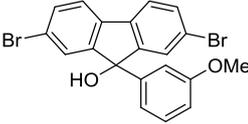


25 Una solución de 2,7-dibromofluoren-9-ona (200 mg, 0.592 mmol) en THF (2 ml) se agregó a una solución de bromuro n-pentil magnesio en Et₂O (355 μl de 2.0 M, 0.710 mmol), diluyó con Et₂O (4 ml) a 0°C. La reacción se agitó 18h a RT y extinguió con 1N Na₂CO₃. La fase orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-8% EA/hex) para proporcionar 2,7-dibromo-9-pentil-fluoren-9-ol (150 mg, 62%) como un sólido blanco.

30

Los productos intermedios AG18, AG19, AG20, AG21, AG22, y AG23 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio AG17 utilizando el reactivo Grignard apropiado.

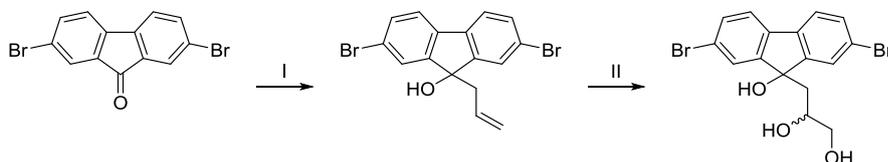
Producto intermedio	Nombre / Estructura	RMN- ¹ H
AG18	2,7-Dibromo-9-ciclopropil-fluoren-9-ol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 1H), 0.79 – 0.66 (m, 2H), 0.51 (dd, J = 10.2, 4.2 Hz, 2H).
AG19	2,7-Dibromo-9-isopropil-fluoren-9-ol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.43 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

Producto intermedio	Nombre / Estructura	RMN- ¹ H
AG20	2,7-Dibromo-9-etil-fluoren-9-ol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 1H), 0.54 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
AG21	2,7-Dibromo-9-propil-fluoren-9-ol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
AG22	2,7-Dibromo-9-isobutil-fluoren-9-ol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.17 (dt, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 0.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
AG23	2,7-Dibromo-9-(3-metoxifenil)fluoren-9-ol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (d, J = 1.0 Hz, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 1H).

Preparación del producto intermedio AG26

3-(2,7-dibromo-9-hidroxi-fluoren-9-il)propan-1,2-diol.

5



Etapa I: 9-Alil-2,7-dibromo-fluoren-9-ol

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio AG17 utilizando bromuro de alil magnesio. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 5.62 – 5.48 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 2.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H).

Etapa II: el producto intermedio AG26

15

A una solución de 9-alil-2,7-dibromo-fluoren-9-ol de la etapa I (250 mg, 0.658 mmol) en acetona/H₂O 4:1 (6.6 ml) se agregó 4-metil-4-óxido-morfolin-4-io (193 mg, 1.65 mmol) y OsO₄ 2.5% en tBuOH (401 μl de 2.5% p/v, 0.03943 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 18 h. La reacción se extinguió con la adición de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó sobre cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (30-100% EA/hex 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 64%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 4H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 1.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.59 (dd, J = 8.1, 3.5 Hz, 1H).

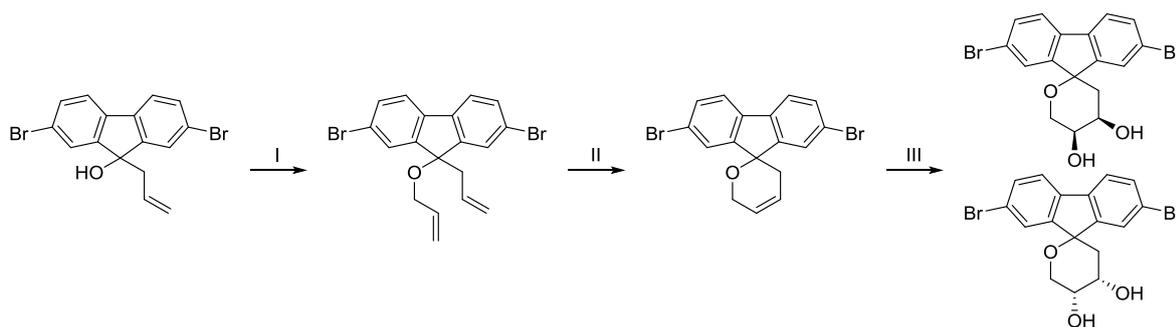
20

25

Preparación de los productos intermedios AG27

(3'S,4'R)-2,7-Dibromoespiro[fluoren-9,6'-tetrahidropiran]-3',4'-diol y (3'R,4'S)-2,7-dibromoespiro[fluoren-9,6'-tetrahidropiran]-3',4'-diol

30



Etapa I: 9-Alil-9-aliloxi-2,7-dibromo-fluoren.

5 A una suspensión de NaH (60% suspendida en aceite, 526 mg, 13.15 mmol) en DMF (15 ml) a 0°C se agregó una solución de 9-alil-2,7-dibromo-fluoren-9-ol del producto intermedio AG26 Etapa I (1.00 g, 2.63 mmol) en DMF (7.5 ml). La reacción se calentó a RT durante 1 h, enfrió a 0°C y se agregó bromuro de alilo (797 μ l, 9.210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y extinguió con NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-8% EA/hex 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (1.04 g, 94%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.74 (ddt, J = 17.1, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.45 (ddt, J = 17.4, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 2H), 3.36 (dt, J = 5.4, 1.5 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

Etapa II: 2',7'-Dibromoesp[2,5-dihidropiran-6,9'-fluoren]

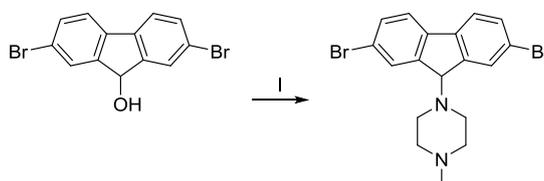
20 A una solución de 9-alil-9-aliloxi-2,7-dibromo-fluoren de la etapa I (1.04 g, 2.48 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a RT se agregó el catalizador Grubbs segunda generación (105 mg, 0.124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-8% EA/hex 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (853 mg, 88%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.68 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 2.53 (s, 2H).

25 Etapa III: los productos intermedios AG27

30 Los compuestos del título se prepararon utilizando 2',7'-Dibromoesp[2,5-dihidropiran-6,9'-fluoren] de la etapa II (250 mg, 0.6376 mmol) como material de partida de acuerdo con el procedimiento descrito en el compuesto 196 etapa II para proporcionar la mezcla racémica de diaestereoisómeros del título como un sólido blanco (201 mg, 74% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 4H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.20 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H).

Preparación del producto intermedio AG28

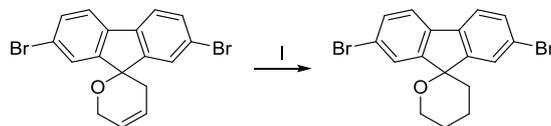
35 1-(2,7-Dibromo-9H-fluoren-9-il)-4-metil-piperazina



40 A una solución de 2,7-dibromo-9H-fluoren-9-ol (250 mg, 0.735 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y THF (1 ml) se agregó cloruro de tionilo (120 μ l, 1.65 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a sequedad. Se agregó MeCN (3 ml) después se agregó 1-metilpiperazina (408 μ l, 3.67 mmol) y la mezcla se agitó a 82°C durante 18 h. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de NH₄Cl acuoso saturado y diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, lavó con NH₄Cl acuoso saturado, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó sobre cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (30-100% EA/hex +1% de regulador de pH Et₃N 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.75 (s, 2H), 7.47 (s, 4H), 4.77 (s, 1H), 2.64 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.26 (s, 3H).

Preparación del producto intermedio AG29

2,7-Dibromoespиро[fluoren-9,2'-tetrahidropiran]



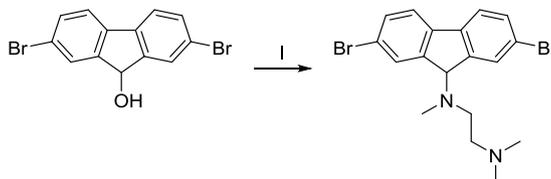
5

A una solución de 2,7'-dibromoespиро[2,5-dihidropiran-6,9'-fluoren] del producto intermedio AG27 etapa II (200 mg, 0.510 mmol) en EtOAc (7 ml) se agregó SiliaCat Pd⁰ (26 mg, 0.0013 mmol). Después se hizo burbujear H₂ durante 5 minutos y la reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 1 semana. La mezcla resultante se filtró y concentró. El residuo se purificó sobre un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-8% EA/hex 17 CV) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 60%) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 4H), 4.18 – 4.00 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.93 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 4H).

10

15 Preparación del producto intermedio AG30

N'-(2,7-Dibromo-9H-fluoren-9-il)-N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamina

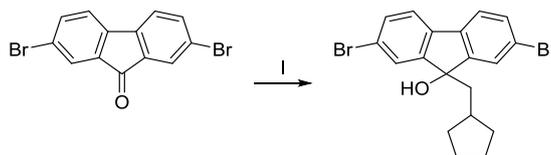


20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio A28 pero utilizando N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diamina como material de partida. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.73 (s, 2H), 7.48 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

25 Preparación del producto intermedio AG31

2,7-Dibromo-9-(ciclopentilmetil)fluoren-9-ol



30

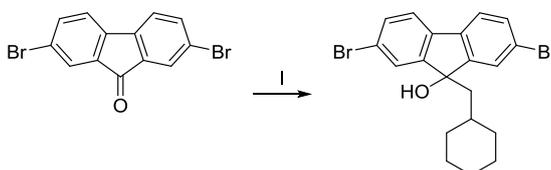
Un tubo sellado lavado con Et₂O bajo un flujo de N₂ se cargó con yodometilciclopentano (145 μl) en Et₂O (1 ml) a RT. Se agregó magnesio (27 mg, 1.111 mmol) y yodo (0.30 mg, 0.0012 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h (o hasta que se consumió todo el magnesio). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó una solución de 2,7-dibromofluoren-9-ona (250 mg, 0.740 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla resultante se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-10% EA/hex 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 13%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 2.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.41 (s, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 5H), 0.82 (s, 2H).

35

40

Preparación del producto intermedio AG32

2,7-Dibromo-9-(ciclohexilmetil)fluoren-9-ol



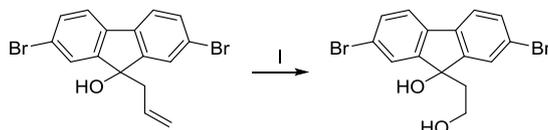
45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio AG32

pero utilizando yodometilciclohexano como material de partida. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.46 (dd, J = 9.0, 3.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.05 – 0.69 (m, 6H).

5 Preparación del producto intermedio A33

2,7-Dibromo-9-(2-hidroxi-etil)fluoren-9-ol

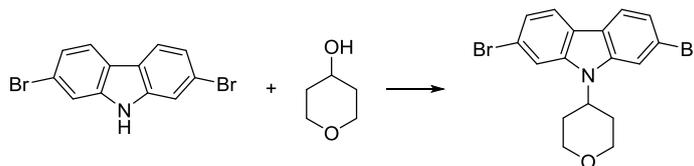


10 A una solución de 9-aliil-2,7-dibromo-fluoren-9-ol del producto intermedio AG26 etapa I (1.00 g, 2.63 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) a -78°C se hizo burbujear O_3 hasta que la solución se hizo azul. Después se hizo burbujear nitrógeno durante 10 minutos para eliminar el exceso de O_3 . La reacción se dejó calentar a 0°C y se agregó NaBH_4 (597 mg, 15.8 mmol) y la mezcla se agitó 1. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, lavó con NH_4Cl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró. El residuo se purificó sobre un cartucho de gel de sílice BiotageTM SNAP (0-20% EA/hex 20 CV) para proporcionar el compuesto del título (443 mg, 44%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.72 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.1, 3.0, 1.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 3.84 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.21 (td, J = 5.9, 3.0 Hz, 2H), 2.13 (td, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H).

20

Preparación del producto intermedio AG34

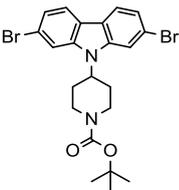
2,7-dibromo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-carbazol

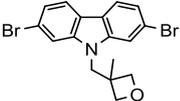
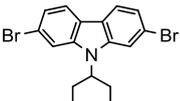
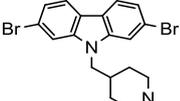
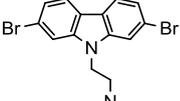
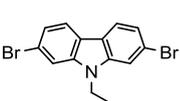


25 A una solución de 2,7-dibromo-9H-carbazol (250 mg, 0.77 mmol) y tetrahidropiran-4-ol (146 μl , 1.54 mmol) en Tolueno 2.5 ml se agregó 2-tributilfosforanilidenacetoniuro (1.54 ml de 1 M, 1.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4h, enfrió a RT y dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró, concentró y purificó en un cartucho de gel de sílice BiotageTM SNAP (24g) eluyendo con 0-50% EtOAc en Hex para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 30%). RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.58 (ddt, J = 12.5, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 12.1, 2.0 Hz, 2H), 2.69 (qd, J = 12.5, 4.7 Hz, 2H), 1.84 (ddd, J = 12.9, 4.3, 1.8 Hz, 2H).

35

Los productos intermedios AG35-40 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el producto intermedio AG34

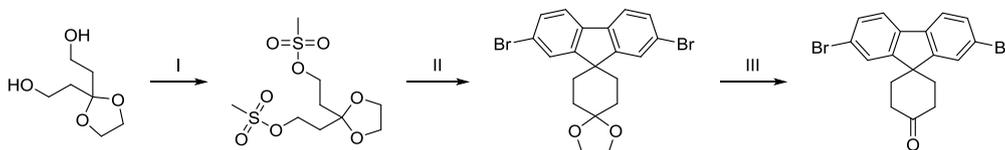
Producto intermedio	Nombre / Estructura	RMN- ^1H
AG35	4-(2,7-dibromo-9H-carbazol-9-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.48 (tt, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 2.93 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.49 (qd, J = 12.5, 4.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

Producto intermedio	Nombre / Estructura	RMN- ¹ H
AG36	2,7-dibromo-9-((3-metiloxetan-3-il)metil)-9H-carbazol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.47 – 4.27 (m, 4H), 1.44 (s, 3H).
AG37	2,7-dibromo-9-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-carbazol 	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 – 7.77 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 4.61 (tt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.66 (qd, J = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 2H), 1.81 (ddd, J = 12.6, 4.9, 2.2 Hz, 2H).
AG38	2,7-dibromo-9-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-carbazol 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.87 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.18 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.55 (ddd, J = 9.2, 7.7, 6.1 Hz, 1H), 2.47 (td, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (td, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 2H), 1.45 (ddt, J = 12.0, 8.1, 5.7 Hz, 1H).
AG39	4-(2-(2,7-dibromo-9H-carbazol-9-il)etil)morfolina 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.87 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 4.31 (td, J = 7.8, 7.3, 3.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (td, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 2.61 – 2.42 (m, 4H).
AG40	1-(2-(2,7-dibromo-9H-carbazol-9-il)etil)pirrolidin-2-ona 	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H).

Preparación del producto intermedio AG41

2',7'-dibromoespiro[ciclohexano-1,9'-fluoren]-4-ona

5



Etapa I: (1,3-dioxolan-2,2-diil)bis(etan-2,1-diil) dimetansulfonato

10 A una solución fría (0°C) de 2-[2-(2-hidroxi)etil]-1,3-dioxolan-2-il]etanol (1000 mg, 6.200 mmol) en CH₂Cl₂ (10.0 ml) se agregó Et₃N (2.15 ml, 15.4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1.00 ml, 12.9 mmol) por goteo aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se agitó 45 min a 0°C, extinguió con agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (1750 mg, 89%) como un sólido blanco.

15

Etapa II: 2,7-dibromodiespiro[fluoren-9,1'-ciclohexano-4',2''-[1,3]dioxolano]

A 2,7-dibromo-9H-fluoren (1.020 g, 3.100 mmol) frío (0°C) en THF (7.0 ml) se agregó NaH (60%) en aceite

(814 mg, 20.4 mmol) en 3 porciones. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min, enfrió de nuevo a 0°C y se agregó una solución de (1,3-dioxolan-2,2-diil)bis(etan-2,1-diil) dimetansulfonato de la etapa I (700 mg, 2.2 mmol) en THF (3.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 4h, enfrió a RT, extinguió con agua helada, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron. La purificación del residuo en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (24g) utilizando 50% de CH₂Cl₂/Hexano isocrático como eluyente para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 76%). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 4.11-4.05 (s, 4H), 2.06 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 4H).

10 Etapa III: el producto intermedio AG41

A una solución de 2,7-dibromodiespiro[fluoren-9,1'-ciclohexano-4',2''-[1,3]dioxolano] (1400 mg, 3.11 mmol) en THF (7.0 ml) se agregó HCl (5.2 ml de 3 M, 15.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 16 h, enfrió a RT, diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (24g) eluyendo con Hex/EtOAc (0-50%, 15 CV) para proporcionar el compuesto del título (923 mg, 73%). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.68 (dd, J = 1.7, 0.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.18 (dd, J = 7.4, 6.5 Hz, 4H).

20 Preparación del producto intermedio AG42

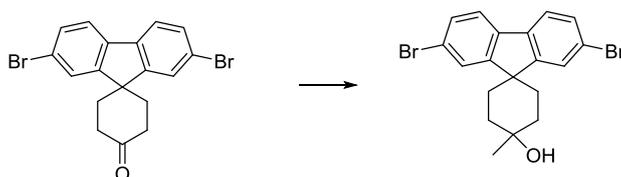
2',7'-dibromoespino[ciclohexano-1,9'-fluoren]-4-ol



A una solución fría (-40°C) del producto intermedio AG41 (75 mg, 0.18 mmol) en THF (1.5 ml) se agregó NaBH₄ (10.0 mg, 0.260 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a -40°C y 2h a RT. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (12g) eluyendo con Hex/EtOAc (0-50%, 15 CV) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 73%). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.96 – 7.81 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.48 (ddd, J = 12.1, 8.1, 1.7 Hz, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 1H), 2.13 (dq, J = 13.9, 4.7 Hz, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.83 (dt, J = 9.9, 4.7 Hz, 4H).

35 Preparación del producto intermedio AG43

2',7'-dibromo-4-metilespino[ciclohexano-1,9'-fluoren]-4-ol



A una solución fría (-40°C) del producto intermedio AG41 (75 mg, 0.18 mmol) en THF (7.5 ml) se agregó metil-litio (140 µl de 1.6 M, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a -40°C y 2h a RT, extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó < de gel de sílice Biotage™ SNAP (12g) eluyendo con Hex/EtOAc (0-50%, 15 CV) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 32%). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.68 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.39 (m, 4H), 2.29 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

Preparación del producto intermedio AG44

2',7'-dibromoespino[ciclohexano-1,9'-fluoren]-4-amina

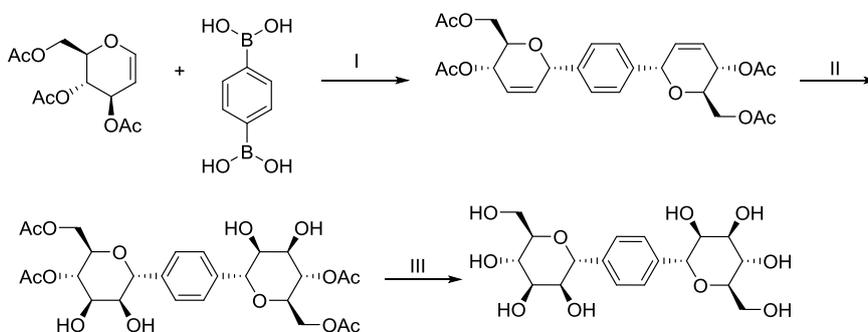
50



- 5 A una solución agitada del producto intermedio AG41 (200 mg, 0.490 mmol) y acetato de amonio (380 mg, 4.90 mmol) en MeOH (2.0 ml) se agregó NaBH_3CN (22 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16h, extinguió con 1N NaOH (1 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 , secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (10g) eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (0-10%) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 40%). RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 5H), 3.16 – 2.97 (m, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.4 Hz, 2H).

10 Ejemplo 1: Preparación del compuesto 1 (Método A)

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



15

Etapa I: acetato de [(2R,3S,6S)-3-Acetoxi-6-[4-[(2R,3S,6S)-3-acetoxi-2-(acetoximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-6-il]fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo

- 20 Una solución de acetato de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxi-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (1.642 g, 6.033 mmol) y ácido (4-boronofenil) borónico (1.0 g, 6.03 mmol) en CH_3CN (30 ml) se desgaseó haciendo burbujear N_2 (g) durante 5 min. Se agregó $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (338.6 mg, 1.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 5 h. Se agregó otra porción de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (338.6 mg, 1.50 mmol) y el calentamiento continuó durante 15 h más. El solvente se evaporó y la mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y filtró a través de celite. El filtrado se lavó con NaHCO_3 sat (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 50 g con una elución gradiente de 10%-30% EtOAc en Hex y un caudal de 40 ml/min aproximadamente 35 min para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 18.14%) como un aceite. LC-MS: m/z = 525.0 (M+Na).
- 25

30 Etapa II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-Acetoxi-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-3,4-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]fenil]-4,5-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]metil acetato

- 35 A una solución de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[4-[(2R,3S,6S)-3-acetoxi-2-(acetoximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-6-il]fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (550 mg, 1.095 mmol) en agua (1.6 ml)/ THF (9.4 ml) se agregó metansulfonamida (312.5 mg, 3.285 mmol), OsO_4 (1.1 ml de 2.5% p/v en t-BuOH, 0.1095 mmol) y NMO (1.283 g, 10.95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 días. El solvente se evaporó y la mezcla en bruto se diluyó con solución de bisulfito de sodio diluida (50 ml) y después de 15 min se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g con un gradiente de 5%-10% MeOH en CH_2Cl_2 como el eluyente y un caudal de 24 ml/min aproximadamente 20 min. El producto aislado se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y diluyó con Et_2O para precipitar el producto. La mezcla se filtró y lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 23.21%) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 571.4 (M+ H^+)
- 40

- 45 Los compuestos 53, 57-60, 69-120, 123, 125-138, 158, 161-171, 173-182, 184-245 están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. La totalidad de los otros compuestos, a saber, los compuestos 1-52, 54-56, 61-68, 121, 122, 124, 139-157, 159, 160, 172 y 183 son compuestos de referencia.

Etapa III: compuesto 1

Acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-acetoxi-6-(acetoximetil)-3,4-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]fenil]-4,5-dihidroxi-tetrahidropiran-2-il]metilo (145 mg, 0.2541 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y se agregó MeONa en MeOH (47 μ l de 25%p/v, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 6h. La reacción se neutralizó por la adición de resina Amberlite IR120H hasta que el pH cambió a neutral. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto del título (108 mg, 0.258 mmol, 24%) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 4H), 4.98 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H). LC-MS: m/z = 403.2 (M+H⁺).

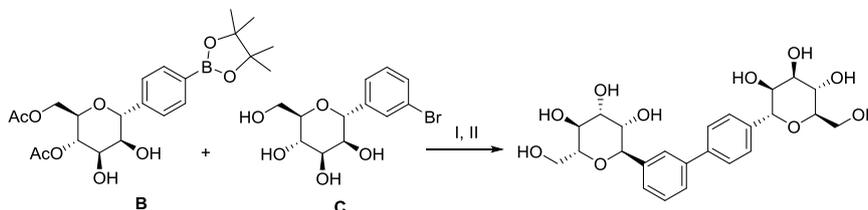
Ejemplo 2. Preparación de los compuestos 2-4

Los compuestos 2-4 se prepararon como se describe en el método A utilizando los ácidos bis-borónicos apropiados utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN- ¹ H	LC-MS: m/z (M+H ⁺)
2	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 4.99 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 4H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 8.2, 5.7, 3.9 Hz, 2H).	403.3
3	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-(trifluorometil)-5-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 5.2, 3.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 2H), 3.57 (td, J = 7.1, 3.1 Hz, 2H).	471.3
4	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[4-isopropoxi-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 7H), 3.64 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 6H).	461.4

Ejemplo 3: Preparación del compuesto 5 (Método A)

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1'-Bifenil]-3,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)



Etapa I: acetato de ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-Acetoxi-4,5-dihidroxi-6-(3'-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

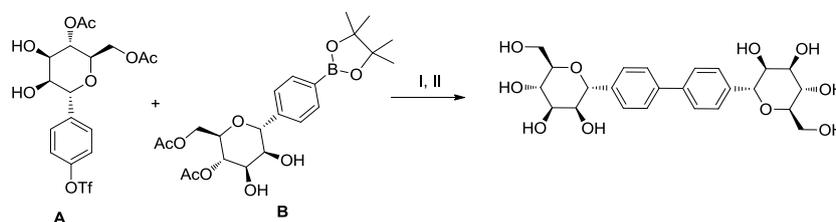
Una mezcla del producto intermedio B (30 mg, 0.066 mmol), (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(3-bromofenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (C, 30.71 mg, 0.087 mmol), PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (4.1 mg, 0.005 mmol) y fosfato potásico (35.7 mg, 0.167 mmol) en DMF desgasado se calentó en un vial sellado de 4 ml a 90°C durante 4h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y purificó directamente por HPLC de fase inversa en Phenomenex C18 Gemini AXIA 5 μ 110A 21.2x75mm 0% de ACN/H₂O+0.01%de TFA-a 50% de ACN+0.01% de TFA en 20min-a 100% de ACN en 5min-retención 5min a 100% de ACN. Tiempo de proceso total: 30 min para proporcionar el producto del título.

Etapa II: compuesto 5

El acetato de ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-(3'-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)metilo de la etapa I se disolvió en MeOH (0.5 ml) y se agregó MeONa en MeOH (5 µl de 25%p/v, 0.023 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 15h. La reacción se neutralizó por la adición de resina Amberlite IR120H hasta que el pH cambió a neutral. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10.5 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 5.02 (2d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 3.61 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H). LC-MS: m/z = 479.4 (M+H⁺)

Ejemplo 4. Preparación del compuesto 6 (Método A)

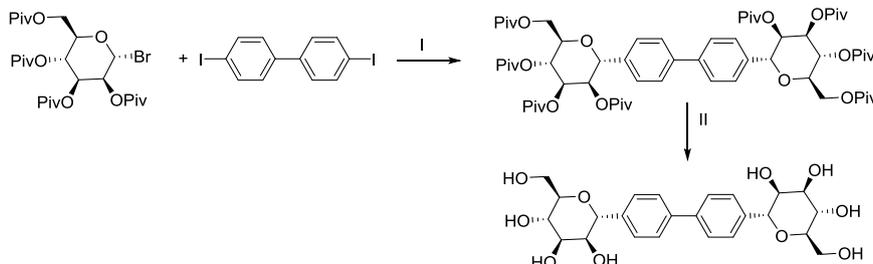
(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1'-Bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol)



El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3, compuesto 5 pero utilizando el producto intermedio A y el producto intermedio B como materiales de partida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.03 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H). LC-MS: m/z = 479.5 (M+H⁺).

Síntesis alternativa del compuesto 6 (Método B)

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1'-Bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol)



Etapa I: 2,2-dimetilpropanoato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

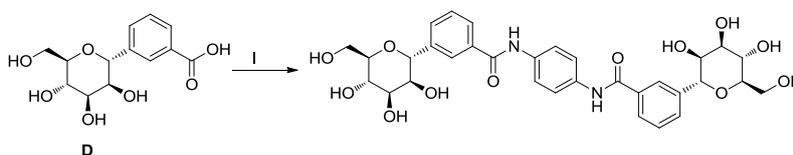
Una solución de n-Bu₃MgLi (2.195 ml de 0.66 M, 1.449 mmol) en hexano-heptano-dibutiléter (8:20:3) se agregó a la mezcla heterogénea de 1-yodo-4-(4-yodofenil)benceno (701 mg, 1.726 mmol) en tolueno (4.0 ml) y dibutiléter (2.4 ml) a 0°C y agitó a la misma temperatura durante 3.5 h. Una solución de ZnBr₂-LiBr en dibutiléter (2.17 ml de 1.05 M, 2.28 mmol) se agregó por goteo, se eliminó el baño de enfriamiento y agitó a RT durante 1 h. Una solución de 2,2-dimetilpropanoato [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-bromo-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metil (2 g, 3.451 mmol, Ref. Sebastien Lemaire et. al. Org. Letts. 2012, 14, 1480-1483) en tolueno (3.6 ml) se agregó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 100°C y agitó durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y vertió en solución acuosa de 1N HCl (40 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄) y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 100 g utilizando EtOAc en Hex (0% a 15%, 8 CV) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 0.347 mmol, 20%) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.07 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 5.54 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 12.2, 1.9 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 1.28 (s, 36H), 1.19 (s, 18H), 1.15 (s, 18H).

Etapa II, compuesto 6

5 A una solución agitada de 2,2-dimetilpropanoato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[4-[4-
 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-
 il]fenil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (165 mg, 0.1433 mmol) en MeOH (1.8 ml) se agregó MeONa en MeOH
 (57.0 μ l de 0.5 M, 0.287 mmol), agitó a RT durante 66 h y extinguió con ácido acético (50 μ l, 0.8792 mmol). La
 10 mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente en una muestra de 3g C18 utilizando DMSO- CH₂Cl₂,
 secó bajo vacío doméstico, purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g C18 utilizando CH₃CN
 en agua (0% a 50%, 12 CV) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0.0613 mmol, 43%)
 como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.01 (d, J
 = 3.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz,
 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H)

Ejemplo 5. Preparación del compuesto 7

15 (3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-Trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-N-[4-[[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-
 trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]benzoi]amino]fenil]benzamida)



20 A una solución del producto intermedio D (40 mg, 0.14 mmol), benceno-1,4-diamina (7.6 mg, 0.07 mmol) y HATU
 (69.20 mg, 0.18 mmol) en DMF (350 μ l) se agregó trietilamina (29 μ l, 0.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó
 a RT durante 18 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa en Phenomenex C18 Gemini
 AXIA Pack 5 μ 110A 21.2x250mm (Retención 10 min a 10%) 10% de ACN/H₂O+0.01% de TFA-A 60% de
 25 ACN+0.01% de TFA en 20 min-A 100% de ACN en 5 min-Retención 5 min a 100% de ACN. Tiempo de proceso
 total: 40 min para proporcionar el producto del título (27.1 mg, 0.04 mmol, 57.22%) como un sólido blanco. RMN
¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 2H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H),
 5.02 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 3.57 (td, J = 6.9,
 3.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z = 641.4 (M+H⁺).

30 Ejemplo 6. Preparación de los compuestos 8-16

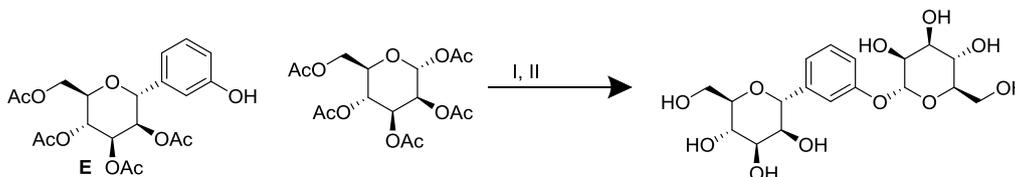
Los compuestos 8-16 se prepararon partiendo de la diamina apropiada y el producto intermedio D utilizando un
 procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5.

Compuesto No.	Estructura y Nombre IUPAC	LC-MS m/z (M+H ⁺)
8	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Etan-1,2-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	593.4
9	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Propan-1,3-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	607.4
10	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Butan-1,4-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	621.4
11	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Pentan-1,5-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	635.5
12	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Hexan-1,6-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	649.6
13	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Heptan-1,7-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	663.5
14	(R,R,S,R,S)-N,N'-(Octan-1,8-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	667.5
15	(R,R,S,R,S)-N,N'-((Etan-1,2-diyl)bis(oxi))bis(etan-2,1-diil)bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	681.5

Compuesto No.	Estructura y Nombre IUPAC	LC-MS m/z (M+H ⁺)
16	((R,R,S,R,S)-N,N'-(Metileno-bis(4,1-fenileno))bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benzamida)	731.5

Ejemplo 7. Preparación del compuesto 17

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



10 Etapa I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[3-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]oxifenil]tetrahidropiran-2-il]metil acetato

15 A una solución agitada fría (0°C) de triacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(3-hidroxifenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (100 mg, 0.2356 mmol) y acetato de [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5,6-tetraacetoxitetrahidropiran-2-il]metilo (92 mg, 0.2356 mmol) en CH₂Cl₂ (1.379 ml) se agregó BF₃·OEt₂ limpio (100 mg, 0.7068 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, agitó a RT durante 15 min y después se calentó a 40°C durante 18 h. Se enfrió a RT y vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ (4 ml), agitó durante 30 min, la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 4 ml). Los extractos combinados se secaron y concentraron, y purificaron en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g utilizando EtOAc en Hex (30% a 70%, 8 CV, 70% 6 CV) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0.1723 mmol, 73.12%) como un sólido medio blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.165 (s, 3H), 2.153 (s, 3H), 2.064 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.049 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.037 (s, 3H)

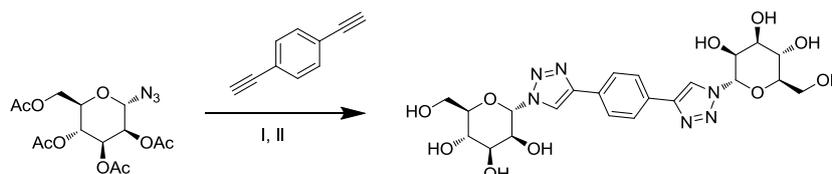
25 Etapa II: compuesto 17

30 A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]oxifenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (118 mg, 0.1564 mmol) en MeOH (7 ml) se agregó MeONa (313 µl de 0.5 M, 0.1564 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregó la resina de intercambio de ion Dowex 50 WX4-400 (H⁺) [lavada varias veces con MeOH hasta hacerse incolora, y se secó] hasta un pH 5-6, se filtró la resina y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH₃CN -agua, liofilizó al compuesto del título (55 mg, 79%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.44 (m, 9H), 3.43 - 3.30 (m, 1H).

LC-MS: m/z = 491.2 (M+H⁺).

Ejemplo 8. Preparación del compuesto 18

40 ((2R,3S,4S,5S,6S)-2-(hidroximetil)-6-[4-[4-[1-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]fenil]triazol-1-il]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



45 Etapa I: acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-Triacetoxi-6-[4-[4-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]fenil]triazol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

50 A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-azido-tetrahidropiran-2-il]metilo (50 mg, 0.1339 mmol) en DMF (5 ml) se agregó, yoduro de cobre (5.10 mg, 0.02678 mmol) y DIPEA (25.95 mg,

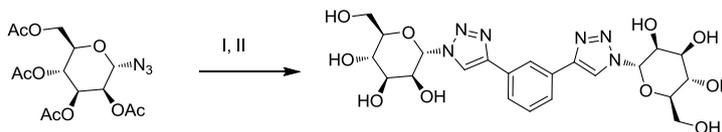
35 μ l, 0.201 mmol) y se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Se enfrió a RT, vertió en agua, se extrajo con EtOAc, los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron (Na_2SO_4), concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 12 g utilizando EtOAc en Hex (15% a 80%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 34.2%) como un sólido amarillo claro. LC-MS: $m/z = 873.57$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa II: compuesto 18

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-[4-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]fenil]triazol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (20 mg, 0.02292 mmol) en MeOH (1.000 ml) se agregó MeONa (45.84 μ l de 0.5 M, 0.02292 mmol), la suspensión se hizo transparente y el producto empezó a colapsar. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, se agregó ácido acético, concentró, suspendió en 0.5 ml MeOH, y filtró para proporcionar un sólido blanquecino. El precipitado se lavó con MeOH (0.5 ml), secó para proporcionar el compuesto del título (10.5 mg, 79.4%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 8.66 (s, 2H), 7.95 (s, 4H), 6.04 (s, 2H), 5.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 4H), 4.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 6H). LC-MS: $m/z = 537.42$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9. Preparación del compuesto 19

((2R,3S,4S,5S,6S)-2-(hidroximetil)-6-[4-[3-[1-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]fenil]triazol-1-il]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-Triacetoxi-6-[4-[3-[1-[(2S,3S,4S,5R, 6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]fenil]triazol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-azido-tetrahidropiran-3-ilo] (96.6 mg, 0.259 mmol) y 1,3-dietilbenceno (11 mg, 0.087 mmol) en EtOH (1.1 ml) y agua (275 μ l) se agregó secuencialmente CuSO_4 (5.6 mg, 0.035 mmol) y ascorbato de sodio (12.3 mg, 0.07 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante el fin de semana, se diluyó con cloruro de metileno, filtró a través de un separador de fase, y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se concentraron, purificaron en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 12 g utilizando EtOAc en Hex (35% a 75%, 15 CV; 75%, 9 CV) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 90.7%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 6.06 - 6.02 (m, 2H), 5.97 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 2H), 5.40 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.42 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 6H).

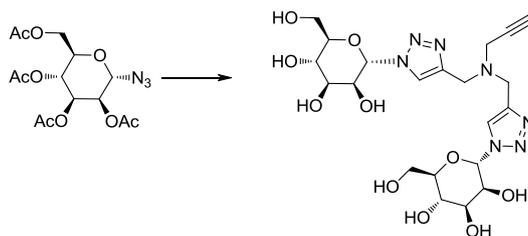
Etapa II: compuesto 19

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-[3-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]fenil]triazol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (68 mg, 0.07791 mmol) en MeOH (3.4 ml) se agregó MeONa (156 μ l de 0.5 M, 0.078 mmol) en MeOH. Un precipitado blanco se empezó a formar dentro de una hora. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se filtró el precipitado blanco fino, se lavó con MeOH seco (2 ml), secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 5.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 6H), 3.40 (td, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 2H).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.68 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 7.2, 3.3$ Hz, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 6H), 3.37 - 3.27 (m, 2H). LC-MS: $m/z = 537.45$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10. Preparación del compuesto 20

((2R,2'R,3S,3'S,4S,4'S,5S,5'S,6S,6'S)-6,6'-(4,4'-((Prop-2-in-1-ilazanedil)bis(metilen))bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-dil))bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)

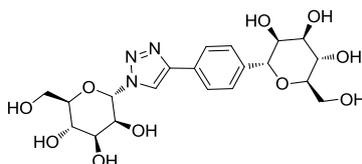


A una solución de [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-azido-tetrahidropiran-3-il] acetato (96.6 mg, 0.259 mmol) y N,N-bis(prop-2-inil)prop-2-in-1-amina (10.3 mg, 11 μ l, 0.0784 mmol) en EtOH (966 μ l) y agua (242 μ l) se agregó secuencialmente CuSO_4 (5.0 mg, 0.031 mmol) y ascorbato de sodio (11.1 mg, 0.0627 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 h y evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (2 a 20% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 73 mg de una mezcla del producto deseado que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

A una solución del material obtenido en la etapa previa en MeOH (2 ml) se agregó y MeONa (29 μ l de 0.5 M, 0.0146 mmol) en MeOH. La mezcla se agitó a RT durante la noche, se agregó AcOH (1 μ l, 0.015 mmol) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 7 mg del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.95 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.13 (s, 1H).

Ejemplo 11. Preparación del compuesto 21

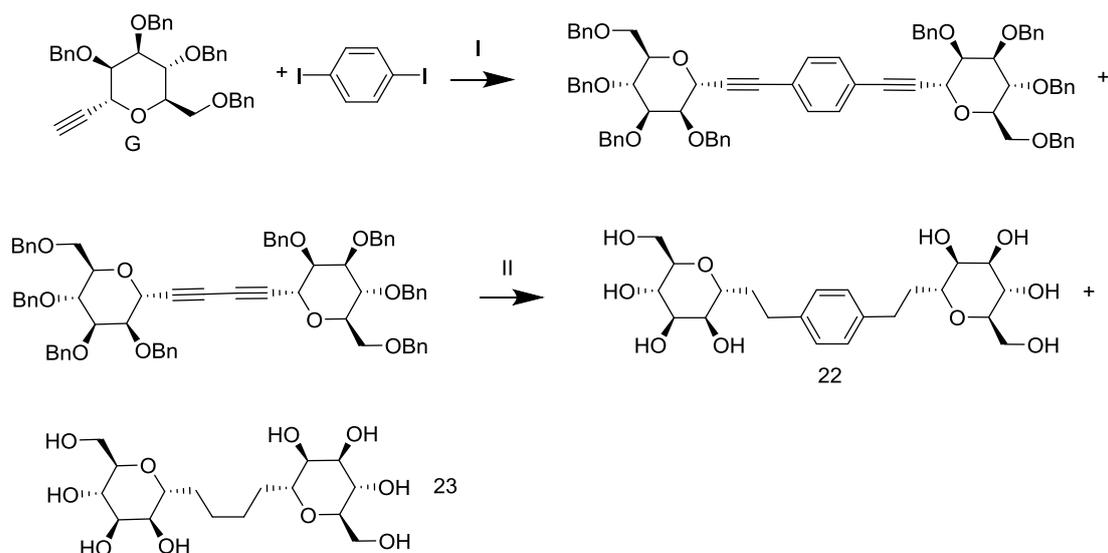
((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-(4-(1-((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)



Este compuesto se preparó del producto intermedio F y [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-azido-tetrahidropiran-3-il] acetato utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.46 (m, 6H), 3.46 - 3.28 (m, 3H). LC-MS: m/z = 470.36 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 12. Preparación del compuesto 22 y del compuesto 23 (Método D modificado)

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etil]fenil]etil]tetrahidropiran-3,4,5-triol) y (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]butil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I:

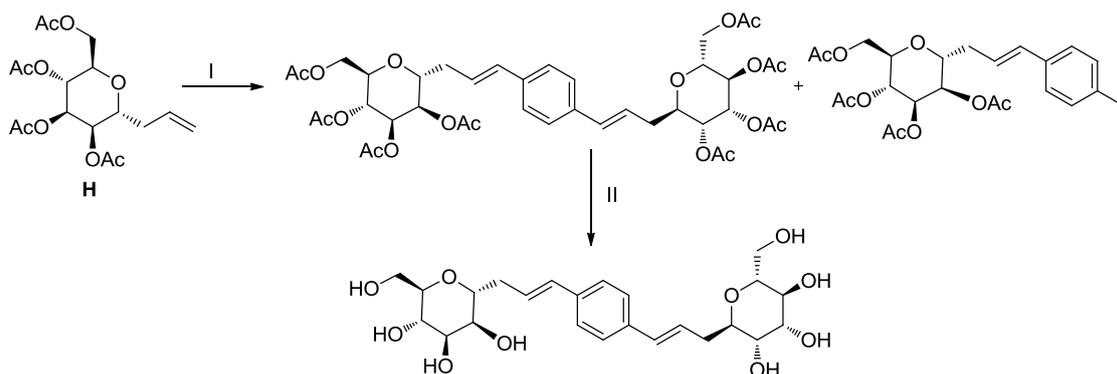
- 5 A una solución del producto intermedio G (104 mg, 0.1895 mmol) en THF (4 ml) se agregó 1,4-diyodobenceno (27.8 mg, 0.0842 mmol), PdCl₂(dppf)- CH₂Cl₂ (3.5 mg, 0.0043 mmol), CuI (3.2 mg, 0.0168 mmol) y DIPEA (37 μL, 0.2106 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-15% en 20 volúmenes de columna para obtener una mezcla inseparable ~2:1
- 10 (92 mg) de (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]tetrahidropiran y (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]buta-1,3-diynil]tetrahidropiran, respectivamente, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15 LC-MS: m/z = 1193.9 (M+Na⁺). LC-MS: m/z = 1118.9 (M+Na⁺).

Etapa II: compuesto 22 y compuesto 23

- 20 A una solución de la mezcla de ~2:1 de la etapa I (92 mg) en MeOH (5 ml) se agregó una cantidad catalítica de 20% Pd(OH)₂/C y una gota de ácido acético. La mezcla se hidrogenó utilizando un balón de hidrógeno y agitó a RT durante la noche. Después de la filtración, el solvente se eliminó y el residuo se purificó utilizando HPLC de fase inversa para obtener el compuesto 22 (11 mg) y el compuesto 23 (9 mg), ambos como un sólido blanco. Compuesto 22: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (s, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.75 - 3.53 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LC-MS: m/z = 459.4 (M+H⁺). compuesto 23: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3.83 (d, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.45 (m, 6H). LC-MS: m/z = 383.3 (M+H⁺).
- 25

Ejemplo 13. Preparación del compuesto 24

- 30 ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución del producto intermedio H (112.9 mg, 0.303mmol) en DMF (1.5 ml) se agregó 1,4-diyodobenceno (50 mg, 0.152 mmol), acetato de paladio (3.4 mg, 0.0152 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (48.9 mg, 0.152mmol) y bicarbonato de sodio (38.2 mg, 0.455 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche bajo N₂, concentró y purificó en Biotage™ SNAP (10 g de cartucho de gel de sílice) utilizando EtOAc en Hex 0 a 70% como eluyente en 20 volúmenes de columna para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 57% de rendimiento). LC-MS: m/z = 819.5 (M+H⁺).

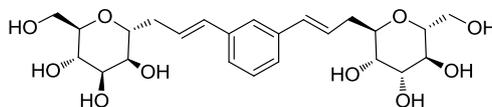
Además, triacetato (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-((E)-3-(4-yodofenil)alil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (33 mg, 20% de rendimiento) se aisló como un compuesto menor. LC-MS: m/z = 575.3(M+H⁺).

Etapa II: compuesto 24

A una solución agitada de acetato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-2-il]metilo (70 mg, 0.0855 mmol) en MeOH (1.1 ml) se agregaron 2 dos gotas de 25% p/v de MeONa en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3h. La mezcla se diluyó con MeOH y neutralizó con resina Amberlite 120 (H). Después de la filtración la resina se lavó con MeOH, MeOH/H₂O (2:1, v/v) después una mezcla de dioxano/MeOH (1:1, v/v). El residuo marrón se trituró con MeOH para proporcionar 19 mg del compuesto esperado que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triilo (12.9 mg, 31% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (s, 4H), 6.38 (d, 2H), 6.28 - 6.10 (m, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 8H), 3.55 (t, 2H), 3.43 (ddd, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 2H). LC-MS: m/z = 483.4 (M+H⁺)

Ejemplo 14. Preparación del compuesto 25

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[3-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triilo)



El compuesto 25 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13, el compuesto 24 que utiliza 1,3-diyodobenceno en lugar de 1,4-diyodobenceno como material de partida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, 3H), 6.40 (d, 2H), 6.30 - 6.10 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.79 - 3.33 (m, 12H), 2.55 (d, 2H), 2.42 (dd, 2H).

LC-MS: m/z = 483.4 (M+H⁺).

Ejemplo 15. Preparación de los compuestos 26-33

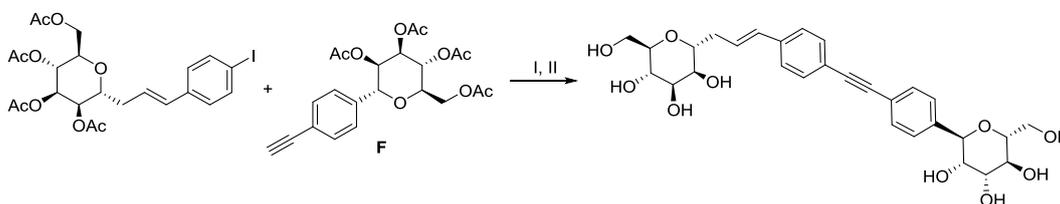
Los compuestos 26-33 se prepararon del producto intermedio H y derivados de 1,4-yodobenceno apropiados utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 14.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN- ¹ H	LC-MS m/z (M+H ⁺)
26	(2,5-bis[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]benzoato) de metilo	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 6.20 - 6.04 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.6 (m, 8H), 3.55 (td, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.57 (dd, 2H), 2.42(m, 2H).	541.4
27	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[3-metil-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triilo)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.37 (d, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 5H), 3.63 (td, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.50 (dt, 2H), 2.29 (s, 3H)	497.5

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN- ¹ H	LC-MS m/z (M+H ⁺)
28	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[3-Fluoro-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 (t, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.33 - 6.11 (m, 2H), 3.89 (td, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 8H), 3.55 (td, 2H), 3.44 (ddd, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H).	501.5
29	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[3-Cloro-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.32 (dt, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.75 (tdt, 8H), 3.63 (q, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 2H).	517.4
30	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[2,5-Dimetoxi-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol)	(400 MHz, DMSO) δ 7.01 (s, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.39 - 6.21 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 8H), 3.62 - 3.25 (m, 12H), 2.73 (m, 4H).	543.5
31	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[3,5-Dimetil-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.02 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.30 - 6.10 (m, 1H), 5.90 (ddd, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85 - 3.35 (m, 14H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.54 - 2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 6H).	511.5
32	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[3-nitro-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil] tetrahidropiran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (d, 1H), 7.56 (q, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.54 - 6.21 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 8H), 3.55 (q, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.59 (dd, 2H), 2.45 (s, 2H).	528.5
33	(2,5-Bis[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]benzonitrilo)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 - 7.35 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.59 - 6.24 (m, 3H), 3.91 (d, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 8H), 3.55 (dt, 2H), 3.45 (dt, 2H), 2.77 - 2.31 (m, 4H).	508.5

Ejemplo 16. Preparación del compuesto 34

5 ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[4-[2-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



10 Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[(E)-3-[4-[2-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etil]fenil]alil]tetrahidropiran-2-il]metilo

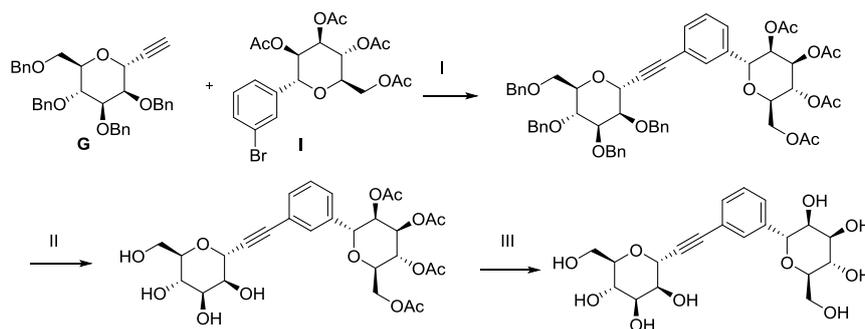
15 A una mezcla de triacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-((E)-3-(4-yodofenil)alil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (33 mg, 0.057 mmol), el producto intermedio F (24.9 mg, 0.057 mmol), Pd(dppf) (4.7 mg, 0.0057 mmol), CuI (2.2 mg, 0.0115mmol) en DMF (660μL) se agregó NEt₃ (24 μl, 0.173 mmol). El sistema se enjuagó con nitrógeno y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche bajo N₂. La RM se diluyó con EtOAc y H₂O, filtró sobre celite. La fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄, filtró, concentró y purificó en Biotage™ SNAP (10 g de cartucho de gel de sílice) usando un gradiente de EtOAc en Hex (10-80%) en 25 volúmenes de columna para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 43.5%). LC-MS: m/z =879.6 (M+H⁺).

20 Etapa II: compuesto 34

Al residuo de la etapa I (22mg, 0.025mmol) en MeOH (660 μ l) se agregaron 2 gotas de 25% p/v MeONa en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2h, neutralizó con resina Amberlite 120 (H). Después de la filtración, la resina se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (2.6 mg, 20%). RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49-7.37 (m, 4H), 7.32 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 6.36-6.21 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.30 (t, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.82-3.31 (m, 10H), 2.57 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H). LC-MS: m/z = 543.4 (M+H⁺).

Ejemplo 17. Preparación del compuesto 35 (Método F)

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



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución del producto intermedio G (160 mg, 0.2916 mmol) en DMF (4 ml) se agregó el producto intermedio I (113.7 mg, 0.2333 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9.5 mg, 0.0117 mmol), CuI (8.9 mg, 0.0467mmol) y DIPEA (102 μ l, 0.5832 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-15% en 20 CV para obtener el compuesto del título (65 mg). LC-MS: m/z = 955.5 (M+H⁺).

Etapa II: triacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-(3-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)etnil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

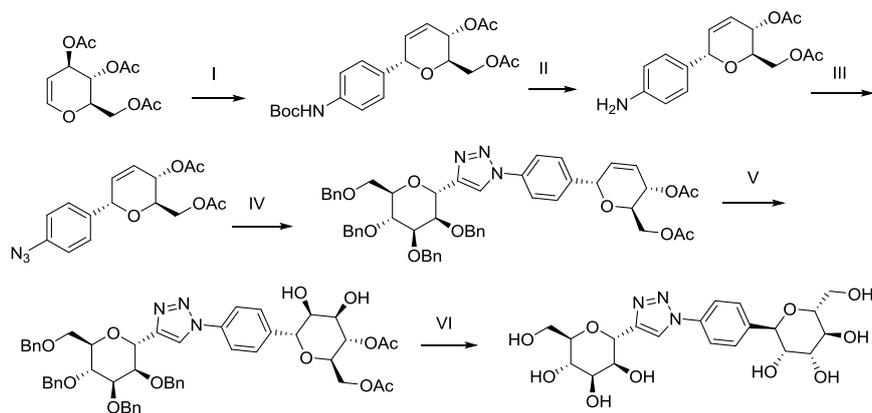
A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (20 mg, 0.0209 mmol) en CH₃CN (2 ml) se agregó TMSI (41.90 mg, 29.80 μ l, 0.2094 mmol) en un vial sellado. La mezcla se agitó a RT durante la noche. Después se extinguió con gotas de agua. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa III: compuesto 35

A la mezcla de la etapa II en MeOH (2 ml) se agregó una gota de 25% de MeONa en MeOH. La mezcla se agitó a RT durante 20 min, después neutralizó con resina Amberlite IR 120 (H) y filtró. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó utilizando prep-HPLC para proporcionar (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol (1.5 mg) como un sólido blanco. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (m, 1H). LC-MS: m/z = 427.3 (M+H⁺).

Ejemplo 18. Preparación del compuesto 36

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[4-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I: acetato de [(2R,3S,6S)-3-Acetoxi-6-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo

5 A una solución de acetato de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxi-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (4 g, 14.69 mmol) en CH₃CN (35 ml) se agregó ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil] borónico (6.965 g, 29.38 mmol) y Pd(OAc)₂ (494.6 mg, 2.203 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche y después se agregó otro lote de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil] borónico (6.965 g, 29.38 mmol) y Pd(OAc)₂ (495 mg, 2.203 mmol). Después de agitar a RT durante la noche, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (35 ml), filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 100 g usando un gradiente de EtOAc en Hex (0-15%, 20 CV) para obtener el compuesto del título (660 mg) como un sólido cristalino.

Etapa II: acetato de ((2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(4-aminofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metilo

15 A una solución de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (303 mg, 0.7473 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂ se agregó TFA (1 ml, 12.98 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 20 min. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂, lavó con 10% de bicarbonato de sodio (2 ml) y salmuera (5 ml) consecutivamente, secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró a sequedad. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La LC-MS de la mezcla muestra dos productos con la misma masa deseada. LC-MS: m/z = 306.4 (M+H⁺).

Etapa III: acetato de [(2R,3S,6S)-3-Acetoxi-6-(4-azidofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo

25 A una solución de la mezcla de la etapa II en 2 ml de ACN se agregó t-BuONO (133 µl, 1.121 mmol) y TMSN₃ (119 µl, 0.8968 mmol) a 0°C y después agitó a RT durante 1h. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, la mezcla se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-15% en 20 CV para obtener una mezcla (190 mg), contiendo el compuesto del título como un aceite, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 356.5 (M+Na⁺).

Etapa IV: acetato de ((2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(4-(4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxii)-6-(benciloxii)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metilo

35 A una solución de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(4-azidofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (60 mg, 0.1811 mmol) en THF (5 ml) se agregó (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-etinil-tetrahidropiran (99.4 mg, 0.1811 mmol), CuI (6.9 mg, 0.0362 mmol) y DIPEA (24 mg, 32 µl, 0.1811 mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se separó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g usando un gradiente de EtOAc en Hex 0-45% en 20 CV para obtener una mezcla (142 mg) con acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[4-[4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)triazol-1-il]fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo. LC-MS: m/z = 880.7 (M+H⁺).

Etapa V: acetato de ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-(4-(4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxii)-6-(benciloxii)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo

45 A una solución de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[4-[4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)triazol-1-il]fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (160 mg, 0.1818 mmol) en agua (2 ml)/t-BuOH (4 ml) se agregó NMO (42.6 mg, 38 µL, 0.3636 mmol), 2.5% de OsO₄/t-BuOH (184.9 mg, 973 µl, 0.0182 mmol), metansulfonamida (25.9 mg, 0.2727 mmol) y 2,6-lutidina (19.48 mg, 21 µl, 0.1818 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 5 días. Después se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml), extinguió con 10% de bisulfito de solución de sodio (5 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron a sequedad. El residuo se purificó en cartucho de gel de sílice

Biotage™ SNAP 25 g usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ 0-5% en 20 CV para obtener una mezcla (150 mg) como aceite. LC-MS: m/z = 914.7 (M+H⁺).

Etapa VI: compuesto 36

5

A una solución de la mezcla de la etapa V, con acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (60 mg, 0.0657 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó una gota de 25% MeONa/MeOH. La mezcla se agitó a RT durante 30 min. Después se neutralizó con resina Amberlite IR 120 (H), filtró y concentró a sequedad. El residuo no se purifica y disolvió en MeOH (2 ml). Después se agregó una cantidad catalítica de 20% Pd(OH)₂ y una gota de AcOH. La mezcla se hidrogenó utilizando un balón de hidrógeno y agitó a RT durante la noche. Después de la filtración, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó en HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (11 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.10 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.91 - 3.58 (m, 7H), 3.55 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H). LC-MS: m/z = 470.4 (M+H⁺).

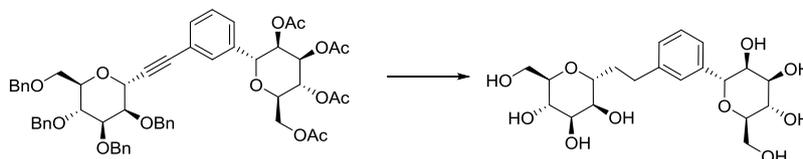
10

15

Ejemplo 19. Preparación del compuesto 37

20

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



25

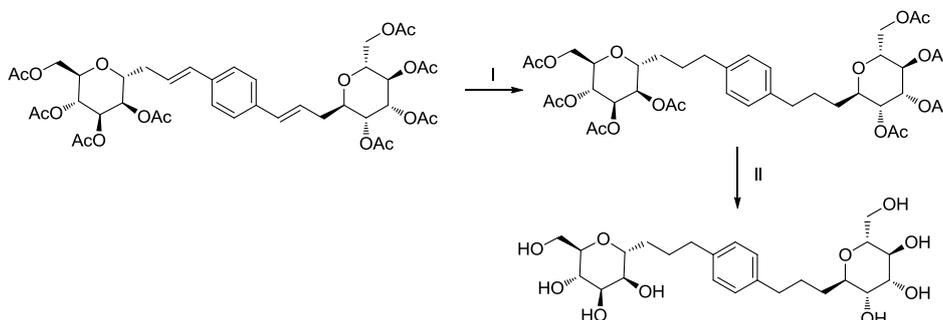
30

A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (Ejemplo 17, etapa I) (32 mg, 0.0335 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó una gota de 25% de MeONa/MeOH. La mezcla se agitó a RT durante 30 min. Después se neutralizó con resina Amberlite IR 120 (H), y filtró. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en MeOH (2 ml). Después se agregó 20% de Pd(OH)₂ /C y una gota de ácido acético. La mezcla se hidrogenó utilizando un balón de hidrógeno y agitó a RT durante la noche. Después de la filtración, se concentró a sequedad y el residuo se separó utilizando prep-HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título (11 mg) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 4H), 3.74 - 3.52 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 1H). LC-MS: m/z = 431.4 (M+H⁺).

35

Ejemplo 20. Preparación del compuesto 38

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



40

Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]propil]fenil]propil]tetrahidropiran-2-il]metilo

45

50

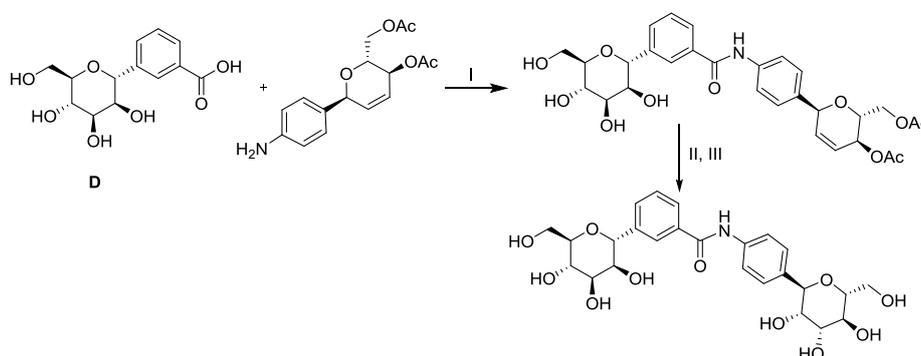
Al acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]prop-1-enil]fenil]alil]tetrahidropiran-2-il]metilo (Ejemplo 13, Etapa I) (80 mg, 0.097 mmol) en MeOH (2.4mL) se agregó Pd(OH)₂ (13.7 mg, 0.097 mmol) y 1 gota de AcOH. La mezcla de reacción se hidrogenó bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se filtró en celite, lavó con MeOH. El filtrado se concentró y purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 10 g utilizando EtOAc en Hex (15 a 100%) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 44.8%). LC-MS: m/z = 823.7 (M+H⁺).

Etapa II: compuesto 38

5 A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]propil]fenil]propil]tetrahidropiran-2-il]metilo (36 mg, 0.097mmol) en MeOH (1.6 ml) se agregó MeONa catalítico (2 µl de 25%p/v, 0.0097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1h, neutralizó con Amberlite IR120(H). Después de la filtración, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (6.9mg, 14%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.00 (s, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.67 (dd, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H), 1.64 (ddd, 6H), 1.48 - 1.25 (m, 2H). LC-MS: m/z = 487.4(M+H⁺).

Ejemplo 21 Preparación del compuesto 39

15 (3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-Trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-N-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]benzamida)



20 Etapa I: acetato de [(2R,3S,6S)-3-Acetoxi-6-[4-[[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]benzoil]amino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo

25 A una mezcla del producto intermedio D (40.4 mg, 0.142 mmol) y acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(4-aminofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (de la etapa II del ejemplo 18, 43.4 mg, 0.142 mmol) en DMF (2.7mL) se agregó 2,6-lutidina (49 µl, 0.426 mmol) seguido por HATU (59.4 mg, 0.156 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, diluyó con EtOAc, lavó con H₂O, salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó por cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 10 g utilizando MeOH/ CH₂Cl₂ (0 a 20%) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 55% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 572.4 (M+H⁺).

30 Etapa II: acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-[4-[[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]benzoil]amino]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

35 A una solución de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[4-[[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]benzoil]amino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (45 mg, 0.0788 mmol) en una mezcla de agua (0.45 ml) / t-BuOH (0.45mL) se agregó metansulfonamida (22.5 mg, 0.236 mmol), 2.5% de OsO₄/t-BuOH (148.3, 0.012 mmol), NMO (37 mg, 0.315 mmol) y 2,6-lutidina (18 µl, 0.157 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 días, extinguió con 15% bisulfito de sodio y diluyó con EtOAc. La fase acuosa se separó, la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (29mg, 36% de rendimiento). LC-MS: m/z = 606.4 (M+H⁺).

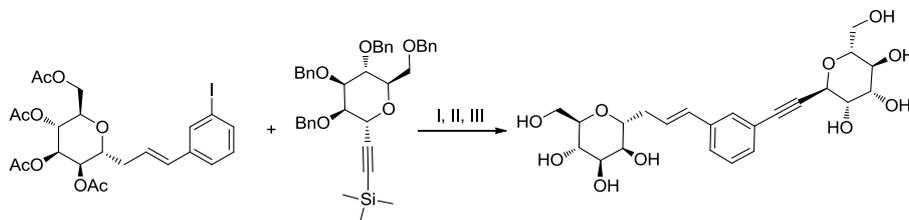
Etapa III: compuesto 39

45 A una solución de acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-[4-[[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]benzoil]amino]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (29 mg, 0.048 mmol) en MeOH (0.45 ml) se agregaron 2 gotas de MeONa 25% p/v en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1h, diluyó con MeOH, neutralizó con resina Amberlite 120 (H), filtró y secó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (2.7 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.49-7.31 (m, 3H), 4.9 (m, 2H), 4.36 (dd, 2H), 3.88-3.30 (m, 10H). LC-MS: m/z = 522.4 (M+H⁺).

Ejemplo 22. Preparación del compuesto 40

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[3-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-

(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



- 5 Se preparó triacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-((E)-3-(3-yodofenil)alil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 13 utilizando 1,3-diyodobenceno en lugar de 1,4-diyodobenceno.

10 Etapa I: triacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-((E)-3-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxii)-6-((benciloxii)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)etinil]fenil)alil]tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

15 Al triacetato de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-((E)-3-(3-yodofenil)alil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (53 mg, 0.0923 mmol), trimetil-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]silano (Etapa II del producto intermedio G, 57.3mg, 0.0923 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7.5 mg, 0.0092 mmol) y CuI (3.5mg, 0.0185 mmol) en DMF (1.1 ml) se agregó H₂O (16.6 µl, 0.923mmol) y DBU (140.5mg, 0.923mmol). El sistema se enjuagó con nitrógeno y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O, filtró sobre celite. La fase orgánica se lavó con salmuera, secón sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para ser utilizada en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa II: (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]alil] tetrahidropiran-3,4,5-triilo

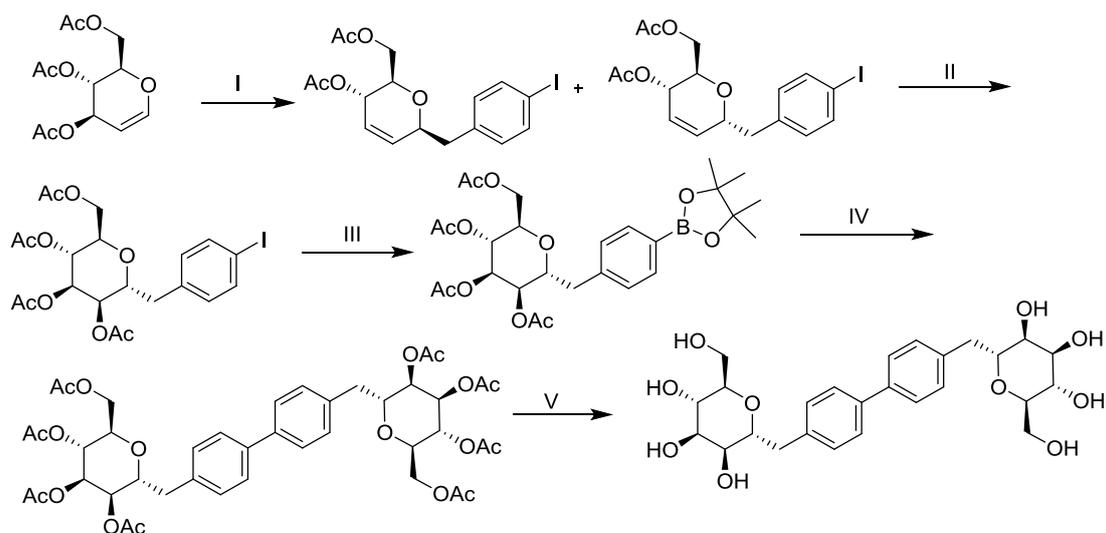
25 Al residuo de la etapa I (90mg) en 2 ml de MeOH se agregaron 2 gotas de MeONa (25% p/v en MeOH). Después de 2h a RT, el filtrado se neutralizó con resina Amberlite 120 (H), filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 10 g utilizando MeOH/ CH₂Cl₂ (0 a 20%) en 20 volúmenes de columna para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 59%). LC-MS: m/z = 827.6(M+H⁺).

Etapa III: compuesto 40

30 A (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triilo (44 mg, 0.0532 mmol) en CH₃CN (1.3 ml) se agregó TMSI (68 µl, 0.479 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, extinguió con H₂O (2 gotas) y concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (4.2 mg, 15.7%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (dd, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.42 - 6.24 (m, 1H), 4.84 (d,1H), 4.02 - 3.68 (m, 10H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H). LC-MS: m/z = 467.4(M+H⁺).

Ejemplo 23. Preparación del compuesto 41

40 ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[[4-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metilo]fenil]fenil]metilo]tetrahidropiran-3,4,5-triilo)



Etapa I: acetato de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[(4-yodofenil)metil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (isómero-β) y [(2R,3S,6R)-3-acetoxi-6-[(4-yodofenil)metil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (isómero-α)

5

A una suspensión de cinc Rieke (4.80 ml de 10% p/v, 7.35 mmol) en THF a 0°C se agregó por goteo una solución de 1-(bromometil)-4-yodo-benceno (1.091 g, 3.674 mmol) en THF (2 ml) sobre 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y TLC reveló que la mayor parte del SM (bromuro de bencilo) se consumió. La mezcla se calentó a RT, filtró bajo nitrógeno vía una frita en un RBF separado. El THF se eliminó bajo un flujo de nitrógeno mientras se calentaba la solución en un baño de agua caliente. El residuo oscuro se disolvió/suspendió en CH₂Cl₂ (8 ml), enfrió a -30°C y se agregó acetato de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxi-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (500 mg, 1.837 mmol) como un sólido seguido por BF₃·OEt₂ (1.433 g, 1.25 ml, 10.10 mmol). La mezcla de reacción final se calentó a 0°C y se agitó durante 45 min. TLC mostró que todo el glucal de partida se consumió. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y salmuera. La fracción orgánica se aisló en una columna del Separador de Fase, secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La mezcla en bruto resultante se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (50 g) utilizando EtOAc en Hex (10 a 20%) como el eluyente. Se realizó una segunda purificación en la fracción mixta para proporcionar el isómero-β (187 mg) y el isómero-α (282 mg). LC-MS: m/z = 452.81 (M+Na⁺) para el isómero-β. LC-MS: m/z = 452.77 (M+Na⁺) para el isómero-α.

Etapa II: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[(4-yodofenil)metil]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución de acetato de [(2R,3S,6R)-3-acetoxi-6-[(4-yodofenil)metil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (isómero-α, 282 mg, 0.616 mmol) en terc-butanol (6 ml) y agua (2 ml) se agregó en orden NMO (160 mg, 1.37 mmol), metansulfonamida (90.0 mg, 0.946 mmol), 2,6-dimetilpiridina (75.0 μl, 0.648 mmol) y finalmente OsO₄ (300 μl de 2.5% p/v, 0.0295 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 24 h y se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se vertió en 10% de NaHSO₃ y diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, lavó con agua, salmuera, secó sobre Na₂CO₃, filtró y concentró. La mezcla en bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice Biotage™ SNAP (25 g) utilizando EtOAc utilizando Hex (10 a 60%) como el eluyente. Se aislaron tres diferentes grupos de fracciones de los cuales las últimas dos fracciones se combinaron y peracetilaron en piridina/Ac₂O durante la noche a RT. La mezcla se concentró, coevaporó con tolueno dos veces y la mezcla en bruto resultante se purificó en una columna de gel de sílice Biotage™ SNAP (10 g) utilizando EtOAc en Hex (10 a 50%) como el eluyente o proporcionó el compuesto del título (204 mg, 63.1%) que contiene 5% del diaestereoisómero 2,3 alfa.

Etapa III: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-Triacetoxi-6-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución del compuesto de la etapa II (112 mg, 0.204 mmol) en DMF (3 ml) se agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (73 mg, 0.288 mmol), acetato de potasio (81 mg, 0.825 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16 mg, 0.0196 mmol). La suspensión resultante se desgaseó tres veces (vacío doméstico, después N₂) y agitó a 70°C durante 6 h. La mezcla resultante se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con agua (2 x), salmuera, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. La mezcla en bruto resultante se purificó en una columna de gel de sílice Biotage™ SNAP (10 g) utilizando EtOAc en Hex (10 a 40%) como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (83 mg, 72.6%).

Etapa IV: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]metilo]fenil]fenil]metilo]tetrahidropiran-2-il]metilo

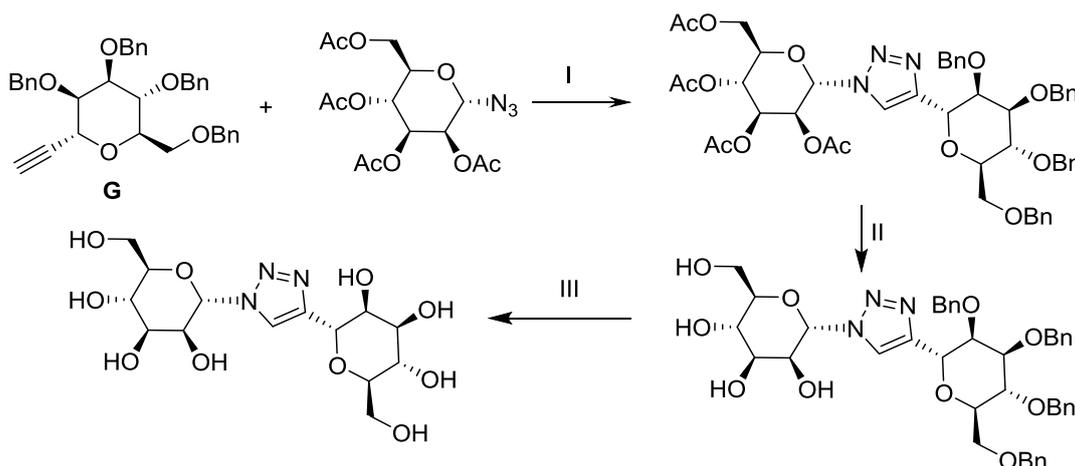
A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(4-yodofenil)metil]tetrahidropiran-2-il]metilo (91 mg, 0.166 mmol) y acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metilo]tetrahidropiran-2-il]metilo (83 mg, 0.148 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó K₃PO₄ (98 mg, 0.462 mmol) y finalmente PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (10 mg). La mezcla de reacción se desgaseó tres veces (vacío doméstico después nitrógeno), agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla café oscura final se enfrió a RT, diluyó con 15 ml EtOAc y filtró sobre una almohadilla de gel de sílice. La última se lavó con EtOAc (2 x 15 ml). Las fracciones combinadas se concentraron y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice Biotage™ SNAP (10 g) utilizando EtOAc en Hex (10 a 80%) como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (26 mg).

Etapa V: compuesto 41

A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]metilo]fenil]fenil]metilo]tetrahidropiran-2-il]metilo (26 mg, 0.031 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó MeONa (60 µl de 0.5 M, 0.030 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 12 h. La mezcla de reacción se extinguió con ácido acético (2.0 µl, 0.035 mmol) después concentró, y purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 76.2%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 6H), 3.76 - 3.61 (m, 6H), 3.07 (dd, J = 14.0, 8.3 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 2H). LC-MS: m/z = 507.46 (M+H⁺).

Ejemplo 24. Preparación del compuesto 42

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[1-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-4-il]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una mezcla agitada del producto intermedio G (76 mg, 0.1386 mmol) y [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-diacetoxi-2-(acetoximetil)-6-azido-tetrahidropiran-3-il] acetato (70 mg, 0.1875 mmol) en etanol (1 ml) y agua (250 µl) se agregó CuSO₄ (11 mg, 0.0689 mmol) y ascorbato de sodio (22 mg, 0.1249 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min, se agregó una cantidad adicional de etanol (1 ml), agitó a RT durante 24 h, diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron, concentraron, purificaron en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 12 g utilizando EtOAc en Hex (15% a 50%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0.08677 mmol, 59.84%) como un sólido blanco. R_f = 0.36 (50% EA en Hex). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 16H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.98 (dd, J = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 5.95 - 5.88 (m, 2H), 5.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 5H), 4.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

Etapa II: (2R,3S,4S,5S,6S)-2-(hidroximetil)-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]tetrahidropiran-3,4,5-triol

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]tetrahidropiran-2-il]metilo (80 mg, 0.0868 mmol) en MeOH (4 ml) se agregó MeONa en MeOH (185 µl de 0.5 M, 0.0925 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, neutralizó con ácido acético (10 µl, 0.176 mmol), 1/4 de la mezcla de reacción (1 ml) se

concentró, liofilizó con CH₃CN-agua para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0.0191 mmol, 88.1%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 20H), 5.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.45 (m, 10H), 4.42 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.81 - 3.63 (m, 6H). LC-MS: m/z = 754.58 (M+H⁺).

5

Etapa III: compuesto 42

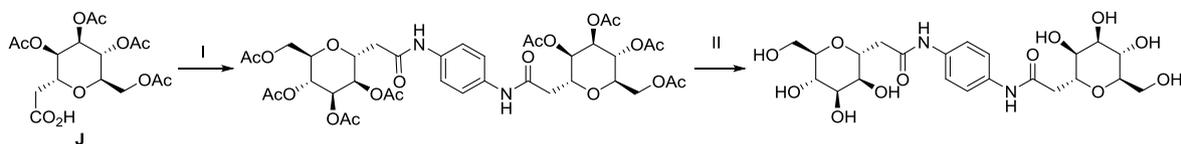
A una solución de (2R,3S,4S,5S,6S)-2-(hidroximetil)-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]tetrahidropiran-3,4,5-triol en MeOH (3 ml) y ácido acético (40 µl, 0.703 mmol) se agregó dihidroxipaladio (50 mg, 0.0712 mmol), agitó bajo hidrogeno a 1 atm. durante 48 h, filtró a través de celite. El filtrado se concentró y purificó en HPLC preparativa utilizando Phenomenex C18 Gemini AXIA 5µ 110A 21.2x75 mm 0% de ACN/H₂O+0.01% de TFA-A 30% de ACN+0.01% de TFA en 40 min-a 100% de ACN en 1 min para proporcionar el compuesto del título (7.4 mg, 0.0169 mmol, 26%) como un sólido medio blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 6.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.48 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.65 (m, 7H), 3.45 - 3.33 (m, 2H).

15

Ejemplo 25. Preparación del compuesto 43

(2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-N-[4-[[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]acetilo]amino]fenil]acetamida)

20



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-oxo-2-[4-[[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]acetilo]amino]anilino]etil]tetrahidropiran-2-il]metilo

25

A una solución del producto intermedio J (128 mg, 0.328 mmol) en 3.5 ml de DMF se agregó secuencialmente benceno-1,4-diamina (14.2 mg, 0.131 mmol), DIPEA (69 µl, 0.394 mmol) y HATU (125 mg, 0.328 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 h, y diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo por EtOAc (5 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 5 ml), 5 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (0 a 20% MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (116.5 mg) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

30

Etapa II: compuesto 43

35

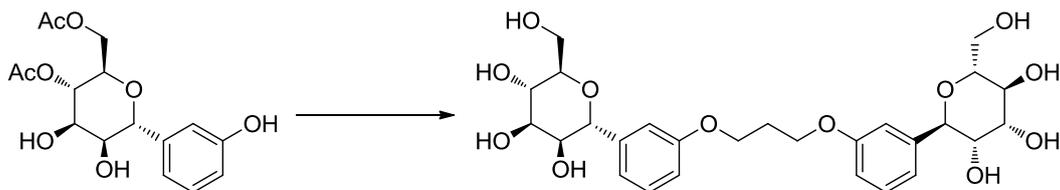
A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-oxo-2-[4-[[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]acetilo]amino]anilino]etil]tetrahidropiran-2-il]metilo (116.5 mg) en MeOH (2.3 ml) se agregó MeONa (68 µl de 0.5 M, 0.034 mmol) en MeOH. La mezcla se agitó a RT durante 3 h. Se agregó AcOH (2µl, 0.034 mmol) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (34.3 mg, 43% para las últimas etapas). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.50 (s, 8H), 3.43 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.51 (m, 4H).

40

Ejemplo 26. Preparación del compuesto 44

45

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



50

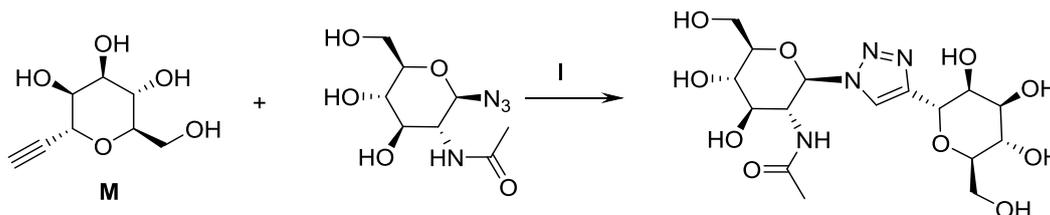
A una solución de acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-(3-hidroxifenil)tetrahidropiran-2-il]metilo (50 mg, 0.147 mmol) en DMF (1 ml) se agregó Cs₂CO₃ (71.81 mg, 0.22 mmol) seguido por 1,3-diyodopropano (10 µl, 0.088 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante la noche, filtró y concentró. Al residuo previo en MeOH (1 ml) se agregó MeONa catalítico (8 µl de 25% p/v en MeOH, 0.037 mmol). La mezcla de

55

reacción se agitó a RT durante 1h, neutralizó con Amberlite IR120(H). Después de la filtración, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (4.8 mg, 10.8%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (t, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.09 (t, 4H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 3.48 (dd, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H). LC-MS: m/z = 553.4(M+H⁺).

Ejemplo 27. Preparación del compuesto 45

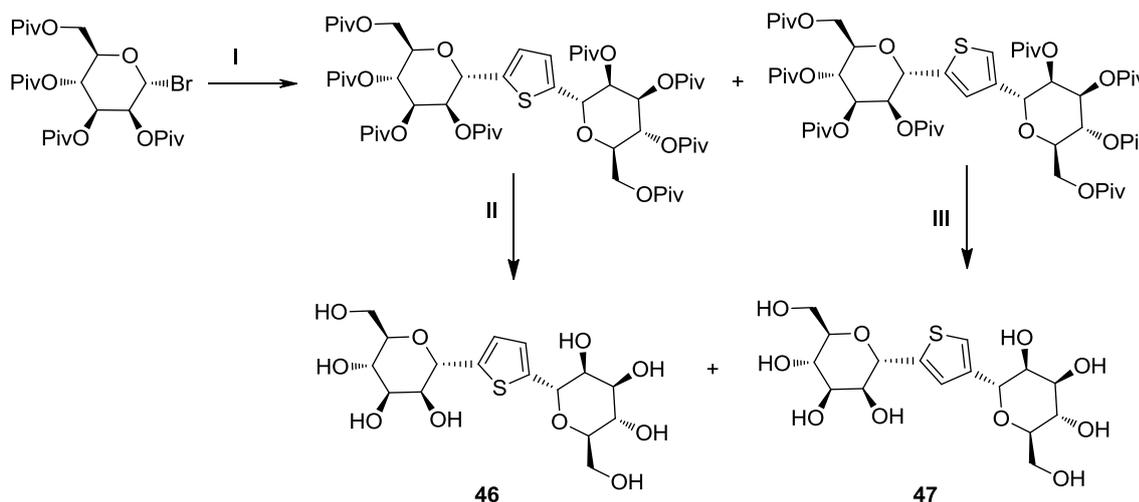
(N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-2-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]triazol-1-il]tetrahidropiran-3-il]acetamida)



A una solución del producto intermedio M (15 mg, 0.0797 mmol) y N-((2R,3R,4R,5S,6R)-2-azido-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (20 mg, 0.0812 mmol) en etanol (0.4 ml) y agua (0.1 ml) se agregó secuencialmente CuSO₄ (6.0 mg, 0.0376 mmol) y ascorbato de sodio (15 mg, 0.0757 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 24 h, diluyó con agua y MeOH, y filtró. El filtrado se concentró y purificó en HPLC prep. en Phenomenex C18 Gemini AXIA Pack 5μ 110A 21.2x250 mm. 0% a 40% de ACN+ 0.1% de Ácido fórmico en 40 min-A 100% de ACN en 5 min-Retención 5 min para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 14%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 5.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.13 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.42 (m, 10H), 1.69 (s, 3H). LC-MS: m/z = 435.32 (M+H⁺).

Ejemplo 28. Preparación del compuesto 46 y compuesto 47 (Método B)

((2R,3S,4S,5S,6S)-2-(hidroximetil)-6-[5-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-2-tienilo]tetrahidropiran-3,4,5-triol) y ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[5-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-3-tienilo]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Etapa I: 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-Tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]-2-tienilo]tetrahidropiran-2-il]metilo, y 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]-3-tienilo]tetrahidropiran-2-il]metilo

Una solución de n-Bu₃MgLi (554 μl de 0.65 M, 0.3600 mmol) en hexano-heptano-dibutiléter (8:20:3) se agregó a 2,5-diiodotiofeno (150 mg, 0.4465 mmol) en tolueno (0.5 ml) a 0°C, agitó a la misma temperatura durante 3.5 h (se formó un precipitado grueso), una solución de ZnBr₂-LiBr en dibutiléter (543 μl de 1.05 M, 0.57 mmol) se agregó por goteo, se eliminó el baño de enfriamiento, agitó a RT durante 1 h. Una solución de 2,2-

dimetilpropanoato [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-bromo-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metilo (500 mg, 0.8628 mmol) en tolueno (0.9 ml) se agregó, se colocó en un baño de aceite precalentado a 90°C durante 4 h. Se enfrió a RT y se vertió en solución acuosa de 1N HCl (10 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄), concentraron, purificaron en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 50 g utilizando EtOAc en Hex (5% a 10%, 8CV, 10%, 5CV) como eluyente para proporcionar 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]-2-tienilo]tetrahidropiran-2-il]metilo (160 mg, 0.1480 mmol, 33.1%) como un sólido blanco. Rf = 0.38 (15% EA en Hex). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 2H), 5.87 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 5.55 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 2H), 3.93 (ddd, J = 9.3, 4.6, 1.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 18H), 1.26 (s, 18H), 1.16 (s, 18H), 1.15 (s, 18H) y 2,2-dimetilpropanoato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]-3-tienilo]tetrahidropiran-2-il]metilo (30 mg, 6.2%). Rf = 0.37 (15% EA-Hex). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.90 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 3H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.12 (s, 9H).

Etapa II: compuesto 46

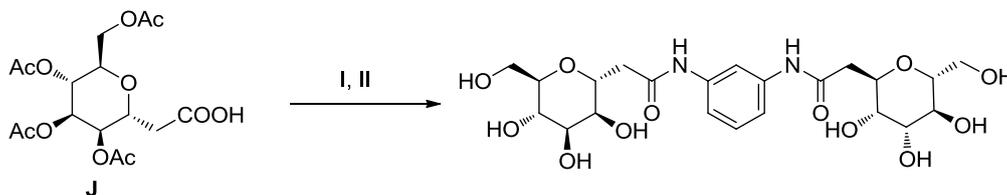
A una solución agitada de 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]-2-tienilo]tetrahidropiran-2-il]metilo (92 mg, 0.0851 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó MeONa (340 µl de 0.5 M, 0.1702 mmol). Se agitó a RT 48 h, a la suspensión resultante se agregó DOWEX 50WX4-400 hasta un pH 4-5, la suspensión se convirtió en una solución transparente, filtró concentró, liofilizó para proporcionar el compuesto del título (26.5 mg, 0.0616 mmol, 72.5%) como un sólido esponjoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6.94 (s, 2H), 5.12 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 8H), 3.56 - 3.47 (m, 2H).

Etapa III: compuesto 47

A una solución agitada de 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]-3-tienilo]tetrahidropiran-2-il]metilo (33 mg, 0.0305 mmol) en MeOH (600 µl) se agregó MeONa (122 µl de 0.5 M, 0.06104 mmol), agitó a RT 48 h. A la solución resultante se agregó DOWEX 50WX4-400 hasta un pH 4-5, filtró, concentró, liofilizó para proporcionar el compuesto del título (9.5 mg, 0.0221 mmol, 72.4%) como un sólido esponjoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.34 (m, 10H).

Ejemplo 29. Preparación del compuesto 48

(2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-N-[3-[[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]acetilo]amino]fenil]acetamida)



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-oxo-2-[3-[[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]acetilo]amino]anilino]etil]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución del producto intermedio J (70 mg, 0.179 mmol) en DMF (1.4 ml) se agregó benceno-1,3-diamina (9.7 mg, 0.0896 mmol), 2,6-lutidina (62 µl, 0.538 mmol) seguido por HATU (85.2 mg, 0.224 mmol) a 0°C. La RM se agitó a RT durante 3h, diluyó con EtOAc, lavó con H₂O, salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 10 g utilizando EtOAc en Hex (0 a 15%) en 25 volúmenes de columna para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 75.8%) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 853.5 (M+H⁺).

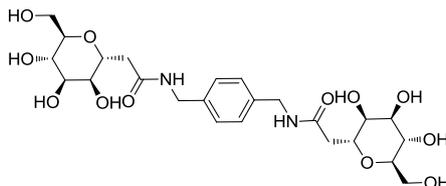
Etapa II: compuesto 48

A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-oxo-2-[3-[[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]acetilo]amino]anilino]etil]tetrahidropiran-2-il]metilo (58 mg,

0.068 mmol) en MeOH (1.4 ml) se agregaron 2 gotas 25% p/v de MeONa en MeOH. Después de agitar durante 1h, la mezcla de reacción se neutralizó con Amberlite IR120(H). Después de la filtración, lavado con MeOH, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (11mg, 23.3%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 8H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.71 (qd, 4H). LC-MS: m/z = 517.4 (M+H⁺).

Ejemplo 30. Preparación del compuesto 49

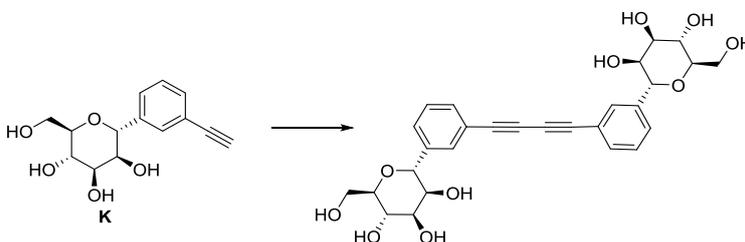
(2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-N-[[4-[[[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]acetil]amino]metilo]fenil]metilo]acetamida)



El compuesto 49 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 29 pero utilizando el producto intermedio J y [4-(aminometil)fenil]metanamina en lugar de benceno-1,3-diamina como reactivos. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (s, 4H), 4.46 - 4.15 (m, 6H), 3.81 (dt, 2H), 3.68 (ddd, 8H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.75 - 2.40 (m, 4H). LC-MS: m/z = 545.4 (M+H⁺).

Ejemplo 31. Preparación del compuesto 50

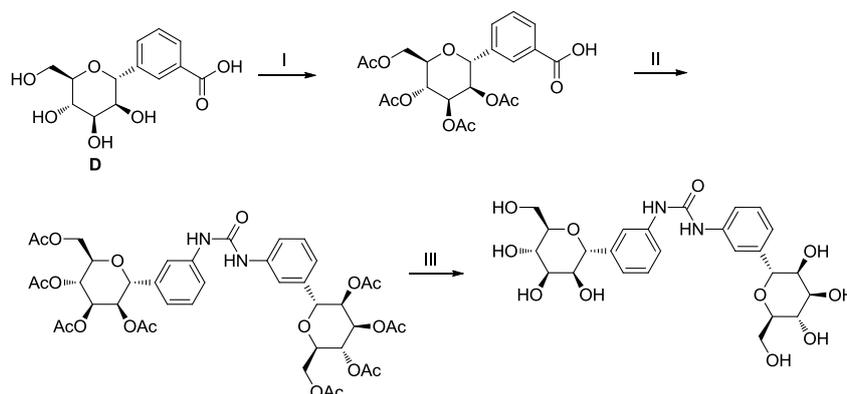
((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]buta-1,3-diynil]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



Una solución de 4-yodobenzoato de metilo (37 mg, 0.141 mmol), CuI (4.8 mg, 0.025 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 mg, 0.0233 mmol) en DMF (1.0 ml) se desgasó (vacío/enjuague con /N₂), a esto se agregó trietilamina (70.1 mg, 97 μl, 0.6924 mmol) y el producto intermedio K (35 mg, 0.115 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, se cargó directamente en la muestra C-18, purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g C18 utilizando CH₃CN -agua (5% a 50%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (3.0 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 4.4, 3.2 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H). LC-MS: m/z = 527.51 (M+H⁺).

Ejemplo 32. Preparación del compuesto 51

(1,3-Bis(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenil)urea)



Etapa I: ácido 3-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)benzoico

- 5 A una suspensión del producto intermedio D (165 mg, 0.551 mmol) en 1.6 ml de CH_2Cl_2 se agregó secuencialmente piridina (312 μl , 3.86 mmol), DMAP (6.7 mg, 0.055 mmol) y Ac_2O (312 μl , 3.31 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 20 h y diluyó con 2M HCl (0.5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró, y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (0 a 20% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto en bruto. El producto se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y lavó con 1M HCl (1 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró, y concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (242.2 mg, 97%).

Etapa II: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]carbamoilamino]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

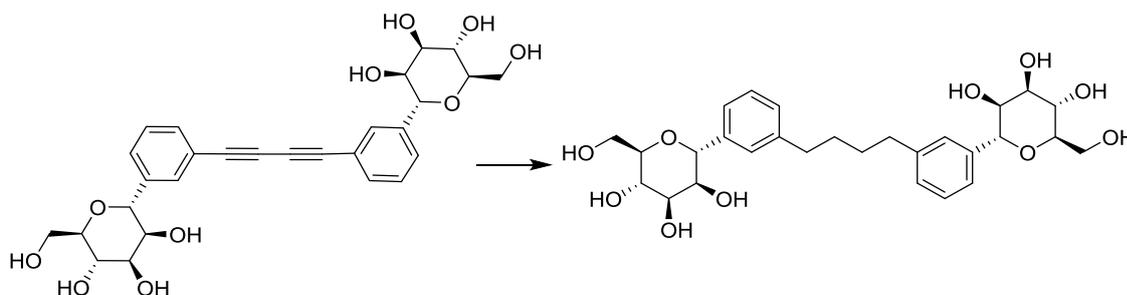
- 15 A una solución de ácido 3-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il) benzoico (242 mg, 0.535 mmol) en 7.3 ml de terc-butanol se agregó secuencialmente TEA (112 μl , 0.802 mmol) y difenilfosforil azida (162 mg, 0.588 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, enfrió a RT, y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (2 a 20% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 48%).

Etapa III: compuesto 51

- 25 A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]carbamoilamino]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo en MeOH (2 ml) se agregó MeONa (64 μl de 0.5 M, 0.032 mmol) en MeOH. La mezcla se agitó a RT durante la noche y filtró sobre un cartucho de 1g SCX-2 SPE. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 49%). RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.75 (m, 4H), 4.64 (m, 4H), 4.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 4H).

Ejemplo 33. Preparación del compuesto 52

- 35 ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]butil]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol)



- 40 Una mezcla de (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]buta-1,3-diinil]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol (Compuesto 50, 5 mg, 0.009 mmol) y 10% Pd en C, húmedo, Degussa (10 mg, 0.0094 mmol) en MeOH (3 ml) se hidrogenó a 2.81 kg/cm² (40 psi) por 4 h, se filtró el catalizador, y concentró. Este material se disolvió en agua-acetonitrilo y liofilizó para

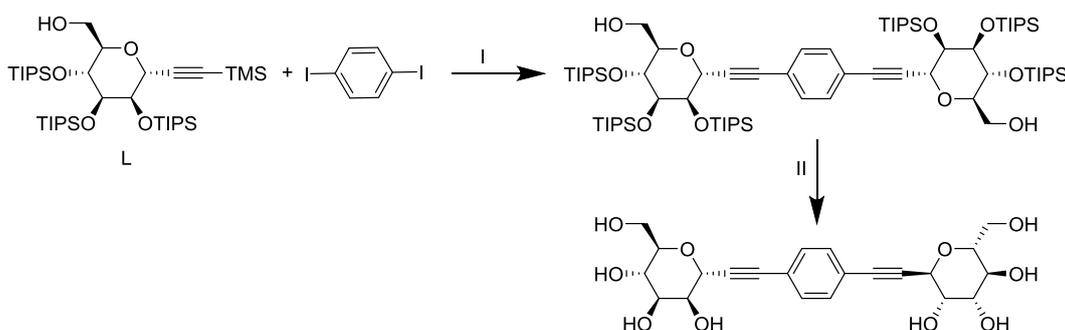
proporcionar el compuesto del título (4.5 mg, 86%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (s, 2H), 7.17 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 6.99 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.63 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 4H). LC-MS: m/z = 535.53 (M+H⁺).

5

Ejemplo 34. Preparación del compuesto 53 (Método C)

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

10



Etapa I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]metanol

15

A una solución desgaseada (vacío-enjuague con nitrógeno, 30 min) del producto intermedio L (836 mg, 1.15 mmol), 1,4-diyodobenceno (180 mg, 0.545 mmol), PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (44.6 mg, 0.0546 mmol) y CuI (10.4 mg, 0.0546 mmol) en DMF (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó DBU (653 μl, 4.37 mmol) y agua desgaseada (29.5 mg, 30 μl, 1.64 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 50°C durante 4 h, y después se aumentó a 55°C y calentó durante 16 h. Después se agregó una cantidad adicional de agua (10 ul), se continuó con el calentamiento durante 6 h, se enfrió a rt y dejó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄) y concentró. El residuo se purificó en 100 g de cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP utilizando EtOAc en Hex (0% a 20%, 8 CV; 20% 3 CV) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (511 mg, 0.368 mmol, 68%) como sólido medio blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J = 0.9 Hz, 4H), 4.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 4H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 2.1 - 2.0 (m, 2H), 1.33 - 0.77 (m, 126H).

20

25

Etapa II, compuesto 53

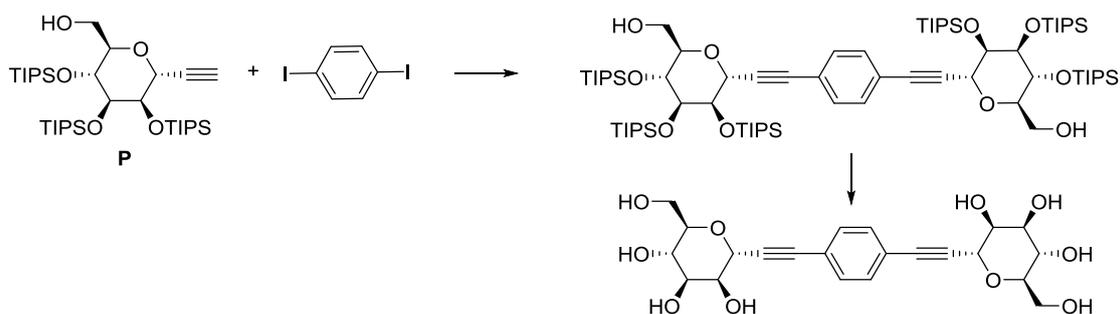
30

Una solución de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]metanol (471 mg, 0.339 mmol) en THF (16.0 ml), TFA (8.0 ml) y agua (8.0 ml) se calentó a reflujo durante (temperatura del baño 75°C) 30 h y concentró. El residuo se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25g C18 utilizando CH₃CN en agua (0% a 50%, 10 CV) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 0.311 mmol, 88%) como sólido medio blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (s, 4H), 4.85 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.61 (t, J = 9.5 Hz, 2H).

35

Síntesis alterna del compuesto 53 (Método C)

40



Etapa I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]metanol

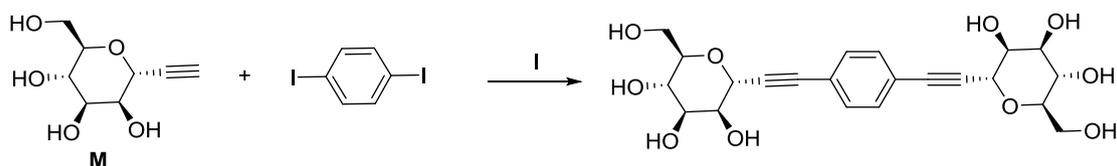
45

El producto intermedio P (118 mg, 0.18 mmol) y 1,4-diyodobenceno (28 mg, 0.083 mmol) se cargó en un vial, se disolvió en DMF (3 ml), desgaseó, después se agregó CuI (7.8 mg, 0.041 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (8.4 mg, 0.010 mmol), se volvió a desgasear, después se agregó Et₃N (57 µl, 0.41 mmol) y la mezcla de reacción es tapó y calentó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), lavó secuencialmente con NH₄Cl saturado, H₂O, salmuera (5 ml cada), secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró después purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 10 g usando un gradiente de EtOAc en Hex (0-20%). Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0.043 mmol, 53% de rendimiento) como una espuma incolora.

10 Etapa II, compuesto 53

A una solución de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris(triisopropilsililo)tetrahidropiran-2-il]etini]fenil]etini]-3,4,5-tris(triisopropilsililo)tetrahidropiran-2-il]metanol (100 mg, 0.072 mmol) en THF (1 ml) se agregó una solución de THF de fluoruro de tetrabutilamonio (575 µl de 1 M, 0.58 mmol). Después de agitar durante 3.5 h, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de vaporización instantánea de fase inversa en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 12g C18 usando un gradiente de MeCN en H₂O (0-50%). Las fracciones combinadas con el compuesto deseado se concentraron, el residuo se redisolvió en MeCN/H₂O (20% MeCN), y liofilizó para proporcionar 52 mg de un sólido blanco.

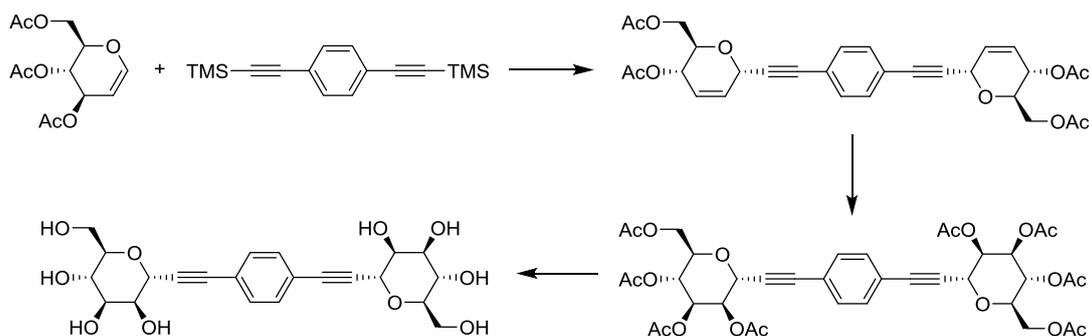
20 Síntesis alterna del compuesto 53 (Método D)



A una solución del producto intermedio M (130 mg, 0.6908 mmol) en DMF (4 ml) se agregó 1,4-diyodobenceno (102.9 mg, 0.3119 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13.1 mg, 0.0160 mmol), CuI (11.9 mg, 0.0625 mmol) y DIPEA (163 µl, 0.936 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h bajo nitrógeno. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó utilizando prep-HPLC para obtener el compuesto del título (52 mg, 0.115 mmol, 37%) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 451.5 (M+H⁺).

30

30 Síntesis alterna del compuesto 53 (Método E)



35 Etapa I: (2R,2'R,3S,3'S,6S,6'S)-(1,4-fenilenebis(etin-2,1-diil))bis(2-(acetoximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-6,3-diil) diacetato

En un RBF de 3 cuellos de 1.0 L equipado con un portador magnético y un termómetro se disolvió trimetil-[2-[4-(2-trimetilsililetinil)fenil]etini]silano (25.00 g, 92.42 mmol) y triflato de indio (2.597 g, 4.621 mmol) en CH₂Cl₂ (125 ml). La mezcla se agitó a RT durante 10 min después acetato de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxi-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (100.7 g, 369.7 mmol) disuelto en 100 ml de CH₂Cl₂ se agregó por goteo durante 2 h a la mezcla de reacción mediante un embudo de adición manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h más. La reacción se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer una vez con 150 ml de CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml), secaron sobre MgSO₄ y filtraron. Se agregó gel de sílice (500 ml) a la fase orgánica y la mezcla se evaporó a sequedad bajo presión reducida. La mezcla en bruto se purificó en una almohadilla de gel de sílice grande eluyendo con Hex/EtOAc (10 a 50%). Las fracciones con el producto deseado se combinaron, concentraron a 300 ml después se agregó heptano (500 ml) y MeOH (500 ml). La mezcla se concentró hasta que se formó un sólido y éste se filtró para proporcionar 31.0 g (58%) del

45

compuesto del título.

Etapa II: (2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-(1,4-fenilenbis(etin-2,1-diil))bis(2-(acetoximetil)-4,5-dihidroxitetrahidro-2H-piran-6,3-diil) diacetato

5 En un RBF de 3 cuellos de 5 L equipado con agitador mecánico, entrada de N₂ y un sonda de temperatura se cargó con K₂CO₃ (150.6 g, 1.090 mol), metansulfonamida (51.83 g, 544.9 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (358.9 g, 1.090 mol), 2-metilpropan-2-ol (1.000 L) y agua (1.250 L). Después se agregó 1,4-bis[(S)-[(5S)-5-etilquinuclidin-2-il]-[6-metoxi-4-quinolil]metoxi]ftalazina (2.830 g, 3.633 mmol) seguido por K₂O₄Os (334.6 mg, 0.9082 mmol) y la
10 mezcla se agitó a RT durante 15 min. A esta mezcla se agregó acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,6S)-3-acetoxi-2-(acetoximetil)-3,6-dihidro-2H-piran-6-il]jetinil]fenil]jetinil]-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo de la etapa I (50.00 g, 90.82 mmol) disuelto en EtOAc (250.0 ml) por goteo vía un embudo de adición sobre 10 min. La mezcla de reacción resultante (café+naranja + bastante homogénea, sin trozos) se agitó (300 rpm) a RT durante 18 h. Se agregó una cantidad extra de K₂O₄Os (335 mg, 0.908 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. El último procedimiento se repitió dos veces para una cantidad total de 1.340 g de K₂O₄Os y un tiempo de reacción de 96 h. La mezcla de reacción se extinguió con Na₂SO₃ (233.9 g en 250 ml de agua), agitó a RT durante 60 min, filtró a través de una almohadilla de celite. La capa orgánica se separó y concentró para proporcionar 76.74 g del compuesto en bruto como una goma café.

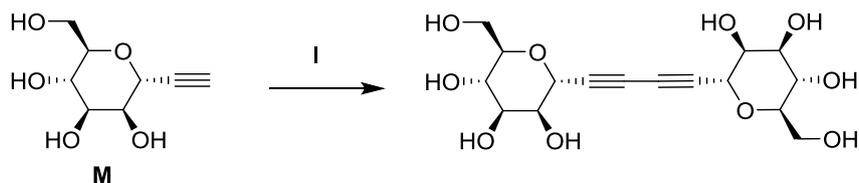
20 El producto en bruto y DMAP (1.110 g, 9.082 mmol) se disolvieron en piridina (250.0 ml). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo /agua y Ac₂O (51.4 ml, 545 mmol) se agregó por goteo durante 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción después se agitó a RT durante 1.5 h. Después de agitar a RT durante 1 h, 25 ml de extra Ac₂O se agregaron y la mezcla se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (250 ml) y agua (250 ml), agitó durante 15 min, después se
25 agregó 2N HCl (2.25 L) y agitó durante 5 min con baño de hielo/agua para controlar la exoterma. La solución acuosa se separó y se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (2 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con 2N HCl (250 ml, salmuera adicionada para ayudar en la separación), secaron sobre Na₂SO₄, después concentraron para proporcionar 52.3 g de sólido espumoso café en bruto. El residuo se suspendió en EtOH (262 ml), agito bajo reflujo hasta la completa disolución y después se enfrió lentamente a RT después a 0°C durante 30 min. El precipitado resultante se filtró, lavó con EtOH frío para proporcionar después del secado en un horno de vacío a 35°C durante 48 h, 43.0 g de un polvo marrón (77% de rendimiento en dos etapas).

Etapa III: compuesto 53

35 Un RBF de 1 L cargado con acetato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]jetinil]fenil]jetinil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa II (11.55 g, 14.68 mmol), se agregó EtOH (347 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 5 minutos. Se agregó MeONa (327 µl de 25%w/w, 1.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 días. La reacción estuvo incompleta y se agregó MeOH (120 ml) y MeONa adicional (981 µl de 25% p/p, 4.41 mmol). La mezcla final se agitó durante 2
40 días, filtró y el sólido resultante se lavó con EtOH. Los licores madre se neutralizaron a través de 27 g de columna Dowex 50W4 (prelavado con EtOH). El sólido después se agitó durante 15 min en los licores madre neutralizados. La lechada después se concentró a sequedad para proporcionar 10 g de sólido blanquecino. Lo anterior se vertió en EtOH (165 ml) y agitó a 70°C durante 1h. La lechada se enfrió lentamente a RT después se enfrió y agitó a 0°C durante 30 min. La filtración y dos lavados con EtOH frío (2x 10 ml) y una vez con heptano (10 ml) proporcionaron 6.70 g de un sólido blanquecino. El secado en un horno de vacío a 50°C durante 2 días proporciona el compuesto del título como un sólido blanquecino (6.37 g, 95%)

Ejemplo 35. Preparación del compuesto 54

50 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]buta-1,3-diinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol

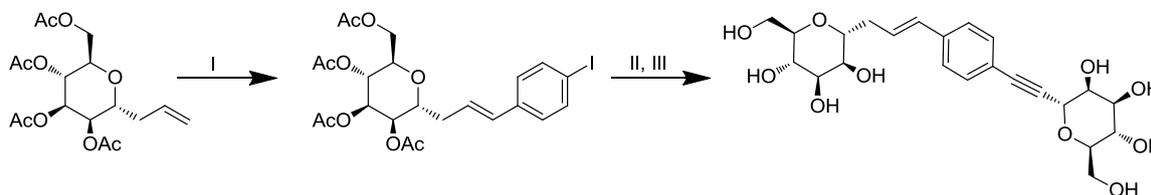


55 A una solución del producto intermedio M (46 mg, 0.2444 mmol) en DMF (3 ml) se agregó PdCl₂(dppf)- CH₂Cl₂ (10 mg, 0.0123 mmol), CuI (9.3 mg, 0.0488 mmol) y DIPEA (85 µl, 0.488 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó en prep-HPLC para obtener el compuesto del título (6 mg, 0.0137 mmol, 6%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4.73 (d, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.57 (m, 2H). LC-MS: m/z = 374.5 (M+H⁺).

60

Ejemplo 36. Preparación del compuesto 55

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[(E)-3-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]jetinil]fenil]alil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(E)-3-(4-yodofenil)alil]tetrahidropiran-2-il]metilo

A una solución del producto intermedio H (300 mg, 0.8057 mmol) en DMF (8.0 ml) se agregó 1,4-diyodobenceno (265.8 mg, 0.806 mmol), acetato de paladio (18.09 mg, 0.081 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (259.7 mg, 0.81 mmol) y bicarbonato de sodio (203.0 mg, 2.42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche bajo N₂. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera/agua (dos veces, 1:1, v/v) y secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El aceite en bruto oscuro se purificó en gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g utilizando EtOAc en Hex (0 a 45% en 20 CV; 45% en 2 CV) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 0.453 mmol, 56%) como un aceite amarillento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.32 – 6.22 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 5H), 2.78 – 2.53 (m, 2H), 2.10 (s, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (d, J = 1.6 Hz, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H). LC-MS:m/z = 575.35 (M+ H⁺)

Etapa II: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(E)-3-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]jetinil]fenil]alil]tetrahidropiran-2-il]metilo

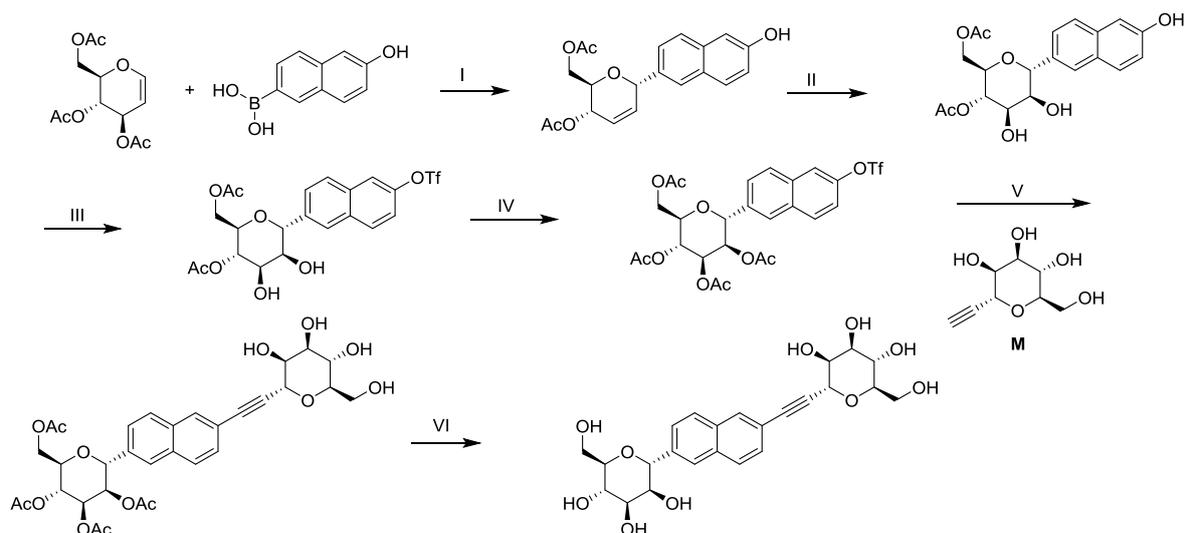
A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(E)-3-(4-yodofenil)alil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (130 mg, 0.226 mmol), CuI (9.4 mg, 0.049 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (37.3 mg, 0.046 mmol) en DMF (4.2 ml) se desgaseó (vacío/enjuague con N₂). A esto se agregó trietilamina (137.4 mg, 189.3 μl, 1.358 mmol) y el producto intermedio M (42.6 mg, 0.226 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl diluido, y salmuera/agua (dos veces, 1:1, v/v), y secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (143 mg) y se utilizó como tal en la siguiente etapa. LC-MS:m/z = 635.52 (M+ H⁺).

Etapa III, compuesto 55

A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[(E)-3-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]jetinil]fenil]alil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa II (143 mg, 0.225 mmol) en MeOH (2.9 ml) se agregó MeONa en MeOH (225 μl de 0.5 M, 0.113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de resina de intercambio de ion Isolute SCX-2 (1 g de columna) y lavó con MeOH seco. El filtrado combinado se concentró a sequedad y el residuo se purificó en HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (22.3 mg, 20%) como un sólido esponjoso blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (s, 4H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.47 – 6.35 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 6H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 9.0, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H).

Ejemplo 37. Preparación del compuesto 56 (Método A)

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



Etapa I: acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(6-hidroxi-2-naftilo)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo

5 Se agregó acetonitrilo (10 ml) a una mezcla de [(2R,3S,4R)-3,4-diacetoxi-3,4-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (1.49 g, 5.47 mmol), ácido (6-hidroxi-2-naftilo) borónico (1.0 g, 5.32 mmol) y diacetoxipaladio (119 mg, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT bajo N₂, después se filtró a través de un cartucho de sílice (5 g), y enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y purificaron en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 50 g usando un gradiente de EtOAc en Hex (0-50%). Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (935 mg, 2.62 mmol, 49% de rendimiento) como un sólido esponjoso blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 10.4, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 6.13 – 6.00 (m, 1H), 5.49 – 5.42 (m, 1H), 5.36 (ddd, J = 7.4, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 7.8, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LC-MS:m/z = 357.34 (M+ H⁺).

Etapa II: acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-(6-hidroxi-2-naftilo)tetrahidropiran-2-il]metilo

15 A una suspensión de acetato de [(2R,3S,6S)-3-acetoxi-6-(6-hidroxi-2-naftilo)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metilo (930 mg, 2.61 mmol) en THF (5.6 ml)/agua (3.7 ml) se agregó OsO₄ (2.5% w/w en t-BuOH, 980 μl, 0.078 mmol) seguido por 4-metil-4-óxido-morfolin-4-ium (917mg, 7.83 mmol). Después de agitar durante 23 h, se agregó más solución de OsO₄ (300 μl) y se agitó otras 18 h, se agregó después solución de 1M Na₂S₂O₃ acuoso (6 ml), EtOAc (40 ml), y H₂O (10 ml). La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron para proporcionar el producto en bruto como un sólido espumoso café oscuro, que se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 50 g usando un gradiente de iPrOH en CH₂Cl₂ (0-10%). Las fracciones puras combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título (281 mg, 0.72 mmol, 27% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 6.3, 5.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.1, 8.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LC-MS:m/z = 413.34 (M+ Na⁺).

Etapa III: acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-[6-(trifluorometilsulfonilo)-2-naftil]tetrahidropiran-2-il]metilo

35 A una suspensión de acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-(6-hidroxi-2-naftil)tetrahidropiran-2-il]metilo (235 mg, 0.60 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se agregó Et₃N (168 μl, 1.21 mmol), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonilo)-metansulfonamida (266 mg, 0.7446 mmol), y CH₂Cl₂ (4 ml). Después de agitar durante 4 días, la mezcla de reacción se concentró. Se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g, usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ (0-10%). Las fracciones con el producto se combinaron, concentraron, después se purificaron de nuevo en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 25 g, usando un gradiente de EtOAc en Hex (50-80%). Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (214 mg, 0.41 mmol, 68% de rendimiento) que se obtuvo como un sólido ceroso amarillento. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS:m/z = 545.36 (M+ Na⁺).

Etapa IV: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[6-(trifluorometilsulfonilo)-2-naftil]tetrahidropiran-2-

il]metilo

A una solución de acetato de [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-acetoxi-4,5-dihidroxi-6-[6-(trifluoro-metilsulfonyloxi)-2-naftil]tetrahidropiran-2-il]metilo (214 mg, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂ (2.2 ml) se agregó piridina (100 µl, 1.24 mmol), DMAP (2.5 mg, 0.0208 mmol) y Ac₂O (97 µl, 1.03 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml), se agregó 1N HCl acuoso (5 ml), las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron, redisolviéron en CH₂Cl₂, trataron con resina Dowex 50WX4-400 prelavada, filtraron y enjuagaron en porciones de CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (232 mg, 0.38 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido espumoso blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). LC-MS:m/z = 607.41 (M+ H⁺).

Etapa V: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]-2-naftil]tetrahidropiran-2-il]metilo

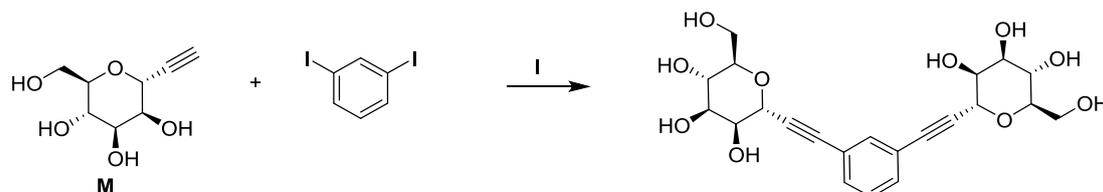
A una mezcla de acetato [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[6-(trifluorometilsulfonyloxi)-2-naftil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa IV (45 mg, 0.0742 mmol), el producto intermedio M (25 mg, 0.13 mmol) y CuI (6.3 mg, 0.033 mmol) en un recipiente de microondas se agregó DMF (500 µl) y Et₃N (52 µl, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se desgaseó (vacío doméstico después N₂, 3x), después PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (8 mg, 0.0098 mmol) se agregó, desgaseó de nuevo, tapó y agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT y diluyó con EtOAc (2 ml) y H₂O (1 ml), filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc (4 x 0.5 ml). El filtrado se diluyó con H₂O y salmuera (1 ml) y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para proporcionar el producto en bruto. Se purificó en cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 10 g usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ (0-20%). Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0.056 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido espumoso marrón. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 5.22 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.07 (m, 9H), 2.04 (s, 3H). LC-MS:m/z = 645.43 (M+ H⁺).

Etapa VI, compuesto 56

A una solución de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]-2-naftil]tetrahidropiran-2-il]metilo (34 mg, 0.053 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó MeONa en MeOH (55 µl de 0.5 M, 0.028 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche después se hizo pasar a través de un cartucho prelavado de SCX-2 1g, lavó con MeOH (3 x 1 ml). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar un sólido cristalino que se redisolvió en una mezcla de MeCN/H₂O 20% MeCN) y liofilizó para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0.046 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 1H). LC-MS:m/z = 477.41 (M+H⁺).

Ejemplo 38. Preparación del compuesto 57 (Método D)

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



El producto intermedio M (108 mg, 0.57 mmol) se disolvió en DMF (2.7 ml), desgaseó, después se agregó 1,3-diyodobenceno (87 mg, 0.26 mmol), seguido por CuI (21 mg, 0.11 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (22 mg, 0.027 mmol), desgaseó de nuevo, después se agregó Et₃N (180 µl, 1.291 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, después se purificó dos veces por cromatografía de vaporización instantánea de fase inversa en un cartucho Biotage™ SNAP C18 12+M utilizando MeCN en H₂O, gradiente de 0-30%. Las fracciones puras de la segunda purificación se concentraron a

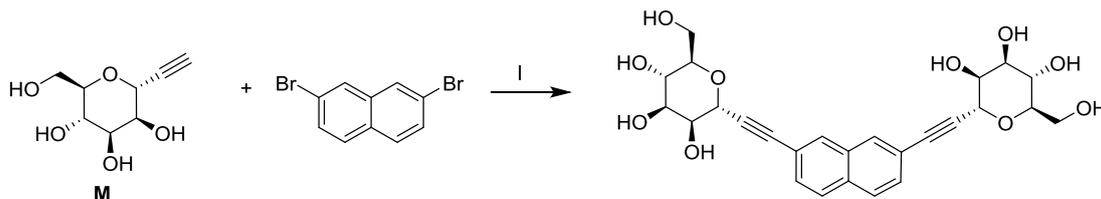
sequedad, proporcionando el compuesto del título (50 mg, 0.11 mmol, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, dmsó-d₆) δ 7.51 - 7.38 (m, 4H), 4.95 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 4H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 6H).

5

LC-MS:m/z = 451.49 (M+H⁺).

Ejemplo 39. Preparación del compuesto 58 (Método D)

10 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]jetinil]-2-naftil]jetinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



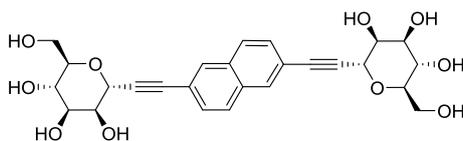
15 Un recipiente de microondas se cargó con 2,7-dibromonaftaleno (36 mg, 0.13 mmol) y el producto intermedio M (54 mg, 0.29 mmol), PdCl₂ (dppf). CH₂Cl₂ (9.2 mg, 0.011 mmol) y CuI (14 mg, 0.074 mmol). Se agregó DMF (1 ml) y Et₃N (88 μl, 0.6295 mmol), la mezcla de reacción se desgasó y calentó en microondas durante 10 min a 120°C, después concentró a sequedad y purificó dos veces por cromatografía de vaporización instantánea de fase inversa en Biotage™ SNAP C18 12+M utilizando MeCN en H₂O, gradiente de 10-90% para la primera purificación, 10-60% para la segunda purificación. Las fracciones de la segunda purificación se concentraron a sequedad y purificaron HPLC prep para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0.020 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.11 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.80 - 4.71 (m, 4H), 4.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (dd, J = 18.8, 6.8 Hz, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.20 (m, 4H).

20

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆ +D₂O) δ 8.09 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.39 (t, J = 9.4 Hz, 2H). LC-MS:m/z = 501.65 (M+H⁺).

30 Preparación del compuesto 59 (Método D)

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



35

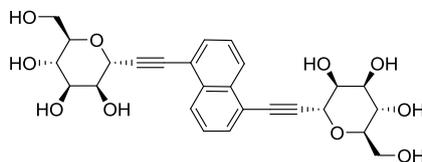
El compuesto del título se obtuvo de 2,6-dibromonaftaleno utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto 58 excepto que la reacción se llevó a cabo a 90°C durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0.057 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (t, J = 9.5 Hz, 2H).

40

LC-MS:m/z = 501.40 (M+H⁺).

45 Preparación del compuesto 60 (Método D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]jetinil]-1-naftil]jetinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



50

El compuesto del título se obtuvo de 1,5-dibromonaftaleno utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto 58 excepto que la reacción se llevó a cabo a 90°C durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0.05 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido esponjoso/cristalino blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.61 (m, 6H), 3.54 - 3.37 (m, 4H). LC-MS: m/z = 501.54 (M+H⁺).

Preparación de los compuestos 62-68

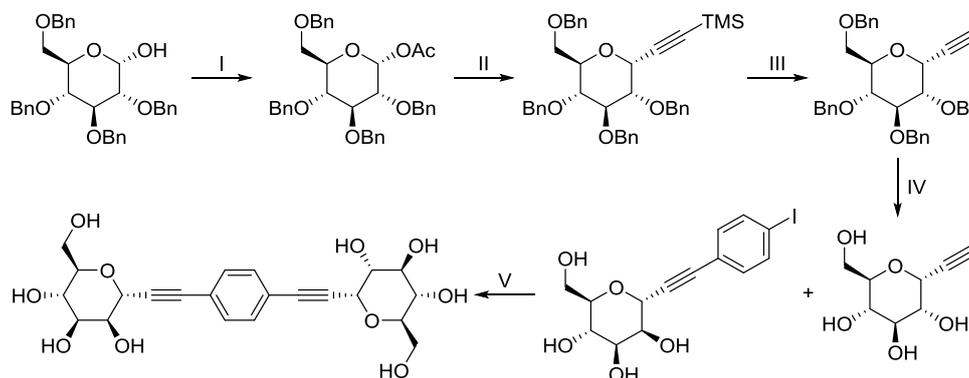
Los compuestos 62-64, 67 y 68 se prepararon utilizando el método A de acuerdo con el procedimiento descrito en el compuesto 6 utilizando bromuro de arilo, fenol o ácido borónico apropiadamente funcionalizado. Los compuestos 65 y 66 se prepararon utilizando el método A de acuerdo con el procedimiento descrito en compuesto 139 utilizando los arilos halogenados apropiadamente funcionalizados.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H ⁺)
62	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55 (s, 4H), 7.49(dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.8, 6.3 Hz, 2H), 5.04 - 4.94 (m, 2H), 4.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 2H)	496.92
63	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).	493.35
64	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)	493.63
65	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1':4,1''-terfenil]-4,4''-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 - 7.68 (m, 8H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.05 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.53 (dt, J = 8.3, 4.7 Hz, 2H), 3.52 (dt, J = 18.3, 6.9 Hz, 2H).	N/A
66	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1':3,1''-terfenil]-4,4''-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.63 - 7.54 (m, 6H), 7.50 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.75 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.51 (dt, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H).	N/A
67	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 8.1, 2.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).	N/A

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H ⁺)
68	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(3,3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 5.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 4H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.50 (s, 6H).	N/A

Preparación del compuesto 69 (Método D modificado)

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



10 Etapa I: acetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ilo

A una solución de (2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-benciloximetil)tetrahidropiran-2-ol (5,920 g, 10.95 mmol) en piridina (21.90 ml) se agregó anhídrido acético (2.07 ml, 21.9 mmol) por goteo. La reacción se agitó durante 5 h a RT después se concentró al vacío. La mezcla en bruto se diluyó en CH₂Cl₂ y la solución resultante se lavó con HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, concentró para proporcionar una mezcla de α/β de acetato de [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il] como un aceite incoloro.

20 Etapa II: trimetil-[2-[(2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]silano

Una mezcla de acetato [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il] de (1000 mg, 1.716 mmol), trimetil-(2-tributylstannylethynyl)silano (1.329 g, 1.260 ml, 3.432 mmol) y tamiz molecular 4Å activado (1 g) en CH₂Cl₂ (8.6 ml) se agitó durante 15 min después se agregó TMSOTf (620 μl, 3.43 mmol) por goteo a RT. La reacción se agitó durante 1.5 h y se agregó Et₃N (1.00 ml, 7.18 mmol) y CH₂Cl₂ (8.6 ml). La mezcla resultante se filtró sobre celite utilizando 10% EA/hex como eluyente, el filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice en un cartucho Biotage™ SNAP para proporcionar el compuesto del título (269 mg, 25%) como un aceite amarillo contaminado con subproductos de estaño.

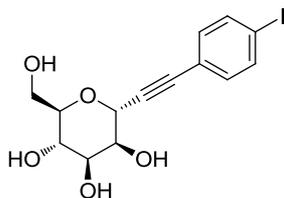
25 Etapa III: (2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-etinil-tetrahidropiran

A una solución de trimetil-[2-[(2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tribenciloxi-6-(benciloximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]silano (269 mg, 0.433 mmol) en MeOH (3.6 ml) y CH₂Cl₂ (722 μl) se agregó 1N NaOH (1.30 ml de 1 M, 1.30 mmol) para agitación durante 1 h a RT. La reacción se extinguió con 1N HCl y concentró para eliminar los volátiles. EtOAc se agregó y la fase orgánica se separó, secó sobre MgSO₄. El residuo se disolvió en 20% EtOAc/Hex y purificó sobre almohadilla de gel de sílice utilizando 20% EA/hex como eluyente. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (83.0 mg, 35%) como un aceite incoloro contaminado con subproductos de estaño de la etapa previa.

30 Etapa IV: (2R,3R,4R,5S,6R)-2-etinil-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol

A una solución de (2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-tribenciloxi-2-(benciloximetil)-6-etinil-tetrahidropiran (76.0 mg, 0.139 mmol) en EtSH (1.4 ml) se agregó BF₃.OEt₂ (479 μl, 3.88 mmol) y la reacción se agitó durante 22 h a RT. La reacción se extinguió con la adición de MeOH y resina básica para la neutralización. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título (10 mg, 38%) como un sólido blanco.

Preparación de (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-(4-yodofenil)etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 53 pero utilizando 1 eq. de 1,4-diyodobenceno en la etapa I: RMN ¹H (400 MHz, cd3od) δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (t, J = 9.4 Hz, 1H). LC-MS: m/z = 390.94 (M+H⁺)

10 Etapa V: compuesto 69

Una solución de (2R,3R,4R,5S,6R)-2-etinil-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol (10.0 mg, 0.053 mmol), (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-(4-yodofenil)etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol (20.7 mg, 0.0531 mmol), PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (8.7 mg, 0.011 mmol), CuI (2.3 mg, 0.012 mmol) en DMF (511 μl) se desgaseó (N₂) y a esta se agregó trietilamina (44 μl, 0.32 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno a RT durante 18 h. La reacción se filtró sobre un filtro de 0.45 μm y purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 20%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 - 7.37 (m, 4H), 4.87 - 4.83 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 5H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H). LC-MS: m/z = 451.46 (M+H⁺)

20 Preparación de los compuestos 70 a 76

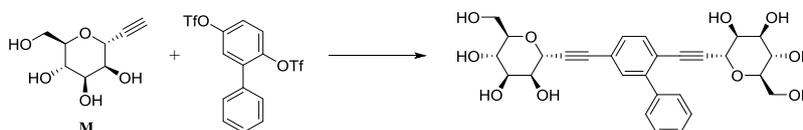
El compuesto 70 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 53. Los compuestos 71-76 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 59.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
70	2-[2,5-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]-2-metilpropanitrilo	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.57 (m, 11H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).	518.38
71	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-metoxi-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.70 (m, 10H), 3.69 - 3.58 (m, 2H).	481.41
72	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-butil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]etinil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.40 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	507.49

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
73	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3,5-dietil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]etinil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.20 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3.4, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 6H).	507.49
74	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-(2-metoxietil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.69 - 3.57 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	509.49
75	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,3-dicloro-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]etinil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (s, 2H), 4.93 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	520.34
76	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-diisopropil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]fenil]etinil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD+dmsO) δ 7.36 (s, 2H), 4.94 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 12H).	535.53

Preparación del compuesto 77 (Método D)

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



10 [3-fenil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)fenil] trifluorometansulfonato (preparado de la filtración de 2-fenilo hidroquinona) (54 mg, 0.12 mmol), CuI (9.0 mg, 0.048 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (9.0 mg, 0.012 mmol) se cargaron en un tubo de reacción. Una solución del producto intermedio M desgasada (0.5 ml de 0.53 M, 0.27 mmol) en DMF se agregó, seguido por DIEA (105 μl, 0.60 mmol). El tubo se selló y agitó a 90°C durante la noche utilizando un bloque de reacción. La mezcla de reacción se filtró, enjuagando con DMF. El filtrado resultante se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones conteniendo el material deseado se combinaron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 44% de rendimiento) como un sólido esponjoso blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 7H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.50 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 526.18, encontrado 527.44 (M+H)⁺

20 Preparación de los compuestos 78 a 102

Los compuestos 78-84 y 86-89 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 59. El

ES 2 685 975 T3

compuesto 85 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 171. Los compuestos 100-102 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 103.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
78	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,3-difluoro-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.38 - 7.24 (m, 2H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	487.43
79	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-(metoximetil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).	495.51
80	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-benciloxii-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.59 (m, 7H).	557.51
81	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-difenil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD+dmsO) δ 7.62 (s, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 4H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 4.76 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 11.7, 1.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 3.62 - 3.54 (m, 4H).	603.49
82	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-dihexil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.26 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.2, 1.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.22 (m, 12H), 0.98 - 0.81 (m, 6H).	619.63
83	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-isopropoxi-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 2H), 4.67 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 4H), 3.77 (ddt, J = 17.4, 11.6, 5.8 Hz, 3H), 3.65 (dt, J = 19.0, 7.5 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	509.45

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
84	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2,3,5,6-tetrametil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 12H).	507.41
85	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-bis(hidroximetil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (s, 2H), 4.93 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (ddd, J = 9.5, 5.8, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	511.47
86	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-dietil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.31 (s, 2H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 6H).	507.51
87	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-(trifluorometoxi)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.59 (m, 6H).	535.43
88	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-difluoro-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	487.38
89	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-bis(metoximetil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD+dmsO) δ 7.56 (s, 2H), 4.93 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 4H), 3.85 - 3.69 (m, 4H), 3.64 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 6H).	539.53
90	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2-cloro-5-metil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.70 (m, 8H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).	499.43

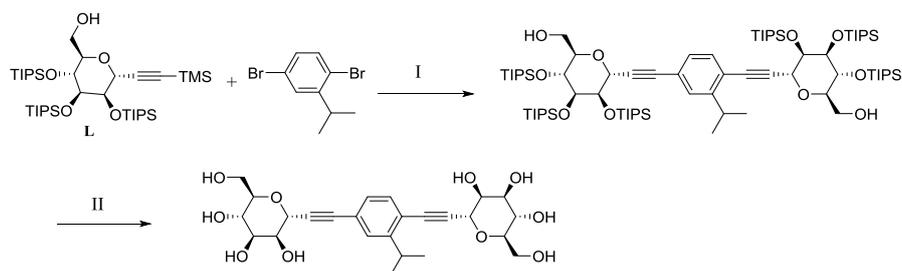
Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
91	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-(trifluorometil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 4.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.58 (m, 10H).	519.41
92	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-(difluorometoxi)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.70 (m, 8H), 3.65 (dd, J = 19.5, 9.6 Hz, 2H).	517.4
93	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3,5-difluoro-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.57 (m, 6H).	487.48
94	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-(2-hidroxietil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.82 - 3.68 (m, 6H), 3.61 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	495.33
95	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-(hidroximetil)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 9.3, 3.3, 1.3 Hz, 2H), 3.88 (dt, J = 11.4, 1.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H).	481.41
96	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-dimetoxi-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.01 (s, 2H), 4.98 - 4.74 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.91 - 3.79 (m, 10H), 3.74 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H).	511.43

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
97	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-dimetil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)]tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.30 (s, 2H), 4.91 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.0, 2.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 3.82 (ddd, J = 9.4, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).	479.45
98	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-etil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)]tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	479.49
99	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,3-dimetil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)]tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.26 (s, 2H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (ddd, J = 9.5, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H).	479.4
100	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3,5-dimetil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)]tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.19 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 4H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 6H).	479.4
101	2,5-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)]tetrahidropiran-2-il]etnil]benzonitrilo	(400 MHz, CD3OD) δ 7.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.59 (m, 9H).	476.32
102	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-cloro-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)]tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.70 (m, 7H), 3.69 - 3.59 (m, 2H).	485.33

Preparación del compuesto 103 (Método C)

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

5



5 Etapa I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]etnil]-3-isopropil-fenil]etnil]-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]

Un vial de vidrio se cargó con 1,4-dibromo-2-isopropil-benceno (60 mg, 0.22 mmol), yodo-cobre (12 mg, 0.061 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (20 mg, 0.028 mmol), tapó y desgaseó (vacío-enjuague con nitrógeno, 3 veces). Una solución de DMF desgaseada del producto intermedio L (1.6 ml de 0.26M, 0.41 mmol), y DMF desgaseada (0.9 ml) se agregó, seguido por una mezcla desgaseada de DBU y H₂O (8:3 v/v, 250 µl). El vial se transfirió a un baño de aceite precalentado (90°C) y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se separó entre solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP 25g, usando un gradiente de EtOAc en Hex, 0-20% como eluyente para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 29% de rendimiento) como una goma amarillenta.

Etapa II: compuesto 103

20 Una solución de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]etnil]-3-isopropil-fenil]etnil]-3,4,5-tris(triisopropilsililoxi)tetrahidropiran-2-il]metanol (90 mg, 0.066 mmol) de la etapa I en una mezcla de THF (810µL), TFA (405 µl) y H₂O (405 µl) se calentó a reflujo (80°C) durante 48 h y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea de fase inversa en un cartucho Biotage™ SNAP C18-12g, usando un gradiente de MeCN en H₂O, 0-70% como eluyente. Las fracciones se concentraron y liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (13 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.86 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.41 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H).ESI-MS m/z calc. 492.19955, encontrado (M+1) + 493.36

30 Preparación de los compuestos 104 a 109

Los compuestos 104 y 105 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 103.

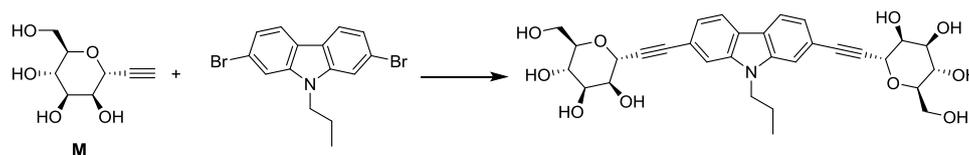
35 Los compuestos 106, 108 y 109 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 59. El compuesto 107 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 110.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
104	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-metil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).	465.35

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
105	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-fluoro-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.66 - 3.55 (m, 2H).	469.41
106	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[8-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]dibenzofuran-2-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.60 (s, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.03 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H).	541.36
107	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-etil-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]carbazol-3-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 20.0, 8.1 Hz, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.88 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	568.4
108	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]-9H-carbazol-3-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (dd, J = 19.1, 9.3 Hz, 4H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H).	540.38
109	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]dibenzotiofen-3-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 3.0, 2.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H).	557.31

Preparación del compuesto 110 (Método D)

5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-propil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]carbazol-2-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol.



10 Una mezcla del producto intermedio M (500 µl de 0.53 M en DMF, 0.265 mmol), AG15 (43 mg, 0.1171 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (15 mg, 0.0184 mmol), CuI (15 mg, 0.079 mmol) en DMF (200 µl) se desgaseó (N₂). A la mezcla resultante se agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (180 µl, 1.03 mmol). La mezcla final se agitó en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 18h. La reacción se filtró sobre un filtro de 0.45 µM y concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (7.9 mg, 10%) como un sólido gris. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H),

7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 581.61, encontrado 582.44 (M+1)⁺

5 Preparación de los compuestos 111 y 112

Los compuestos 111 y 112 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 110 utilizando los productos intermedios apropiados.

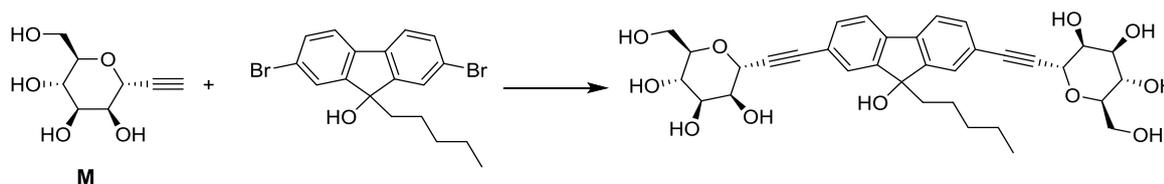
Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
111	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-etil-7-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]carbazol-2-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 6H), 3.75 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	568.53
112	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-metil-7-2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]carbazol-2-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.04 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 7H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	554.39

10

Preparación del compuesto 113 (Método D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-hidroxi-9-pentil-7-2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fluoren-2-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol

15



Etapas I 2,7-dibromo-9-pentil-fluoren-9-ol

Una solución de 2,7-dibromofluoren-9-ona (200 mg, 0.592 mmol) en THF (2 ml) se agregó a una solución de bromuro de n-pentil magnesio 2.0M en Et₂O (355 μl de 2.0 M, 0.710 mmol) diluyó con Et₂O (4 ml) a 0°C. La reacción se agitó 18h a RT y extinguió con 1N Na₂CO₃. La fase orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (0-8% EA/hex) para proporcionar 2,7-dibromo-9-pentil-fluoren-9-ol (150 mg, 62%) como un sólido blanco.

25

Etapas II: compuesto 113

Una solución del producto intermedio M (500 μl de 0.53 M en DMF, 0.265 mmol), 2,7-dibromo-9-pentil-fluoren-9-ol (50.0 mg, 0.122 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (15 mg, 0.018 mmol), CuI (15 mg, 0.07876 mmol) en DMF (200 μl) se desgaseó (N₂). A la mezcla resultante se agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (180 μl, 1.03 mmol). La mezcla final se agitó en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 18h. La reacción se filtró sobre un filtro de 0.45 μm y concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (9.4 mg, 11%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 4H), 0.79 - 0.64 (m, 5H). ESI-MS m/z calc. 624.68, encontrado 625.47 (M+1)⁺

35

Preparación de los compuestos 114 a 119

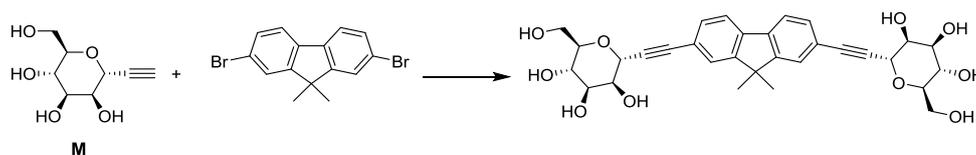
Los compuestos 114 y 115 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 113 utilizando los productos intermedios apropiados. Los compuestos 116-119 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 59 utilizando material de partida comercialmente disponible.

5

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
114	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-ciclopropil-9-hidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]fluoren-2-il]jetinil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.01 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 1H), 0.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.44 (d, J = 9.3 Hz, 2H).	595.5
115	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-hidroxi-9-metil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]fluoren-2-il]jetinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H).	569.6
116	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-difluoro-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]fluoren-2-il]jetinil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.76 - 7.70 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 10.4, 2.8 Hz, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	575.42
117	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]-9,10-dihidrofenantren-2-il]jetinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.1, 5.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H).	552.57
118	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]-9H-carbazol-2-il]jetinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	540.42
119	2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]fluoren-9-ona	(400 MHz, CD3OD) δ 7.74 - 7.64 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 9.6 Hz, 2H).	553.52

Preparación del compuesto 120 (Método D)

10 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-dimetil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]jetinil]fluoren-2-il]jetinil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol.



Una solución del producto intermedio M (1.00 g, 5.31 mmol), 2,7-dibromo-9,9-dimetil-fluoreno (870 mg, 2.47 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (141 mg, 0.1727 mmol), CuI (141 mg, 0.7404 mmol) se desgaseó (N₂) y a la mezcla resultante se agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (3.73 ml, 21.4 mmol). La mezcla final se agitó en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1h. La reacción se vertió en un matraz de fondo redondo conteniendo Ac₂O (25.0 ml, 265 mmol) y piridina (25 ml, 309 mmol) y la mezcla resultante se agitó sobre 18 h a RT. La reacción es después concentró al vacío, el residuo se disolvió en EA (100 ml) y lavó con NH₄Cl (3x125 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró, y concentró. La mezcla resultante se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 100 utilizando EtOAc (20 a 80%) para proporcionar el compuesto 120 preacetilado (1.36 g, 61%) como un sólido espumoso amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 5.60 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 2H), 5.48 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 2H), 4.31 (ddd, J = 10.0, 4.7, 2.0 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.52 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 902.29974, encontrado 903.73 (M+1)⁺.

Al compuesto 120 preacetilado principalmente acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-[9,9-dimetil-7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fluoreno-2-il]etinil]tetrahidropiran-2-il]metilo (1.36 g, 1.506 mmol) disuelto en MeOH (27 ml) (solución transparente) se agregó MeONa en MeOH (3.00 ml de 0.5 M, 1.50 mmol). Después de 1h, la mezcla de reacción se trató con Dowex 50WX4 prelavado (2.9 g usado), filtró y concentró. Al residuo café se agregaron 15 ml MeOH, la suspensión sometida a sonicación después se agitó a 40°C bajo N₂ durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a RT, colocó en un baño helado y filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (659 mg, 76% del producto intermedio preacetilado). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H). [1], RMN ¹H (400 MHz, cd3od) 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 566.60, encontrado 567.42 (M+H)⁺.

30 Preparación de los compuestos 121 a 138

Los compuestos 121-138 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 59 utilizando material de partida comercialmente disponible.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
121	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-metil-4-[3-metil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD+DMSO) δ 7.55 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H).	555.55
122	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-[1-metil-1-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]etil]fenil]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 4.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 9.5, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H).	569.6
123	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]tieno[2,3-b]tiofen-2-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.41 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.73 (dq, J = 12.3, 6.2 Hz, 4H), 3.62 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 2H).	513.39
124	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-metil-4-[2-metil-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fenil]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.39 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H).	555.4
125	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[1,5-dimetoxi-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]-2-naftil]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 4.08 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	561.46
126	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]-6-quinolil]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H).	502.32

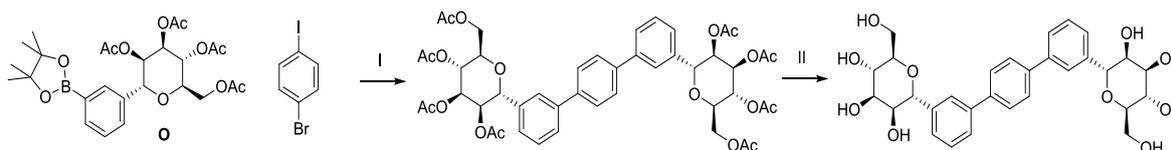
Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
127	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]quinazolin-6-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 9.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 19.3, 9.7 Hz, 2H).	503.33
128	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[5-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]-2-tienilo]-2-tienilo]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.18 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 4H), 4.88 (s, 2H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 4H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.62 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	539.39
129	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]oxazol-4-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.99 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.61 (td, J = 9.1, 4.4 Hz, 2H).	442.029
130	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[8-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]-5-isoquinolil]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 9.65 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.67 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 2H).	502.26
131	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]-2,1,3-benzotiadiazol-7-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.77 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	509.28
132	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]tieno[3,2-b]tiofen-3-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.78 (s, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 9.4, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	513.24
133	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)] tetrahidropiran-2-il]etininil]tieno[3,2-b]tiofen-2-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.46 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.73 (dq, J = 11.8, 6.0 Hz, 4H), 3.66 - 3.58 (m, 2H).	513.28

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
134	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-metoxi-5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]-2-piridilo]etinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.01 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 5H), 3.73 (dt, J = 10.1, 7.1 Hz, 3H), 3.63 (q, J = 9.1 Hz, 2H).	482.39
135	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]pirazin-2-il]etinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	N/A	453.28
136	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]-1-naftil]etinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	N/A	501.28
137	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[8-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]-1-naftil]etinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	N/A	501.28
138	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]-2-tienilo]etinil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	N/A	457.36

N/A significa no disponible

Preparación del compuesto 139 (Método A)

5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



10 Etapa I: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

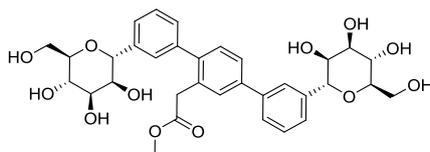
15 Una mezcla del producto intermedio O (101 mg, 0.188 mmol), 1-bromo-4-yodobenceno (86 mg, 0.304 mmol), Siliacat DPP-Pd (72 mg, 0.018 mmol), carbonato de cesio (135 mg, 0.414 mmol) en CH₃CN (1.9 ml) en un recipiente de microondas se sometió a microondas durante 10 minutos a 100°C. La mezcla resultante se diluyó con 4 ml de EtOAc, filtró sobre Celite y evaporó a sequedad. El residuo se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa II: compuesto 139

El acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I se desprotegió como se describe previamente utilizando mezcla de MeOH/MeONa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.59 (ddd, J = 5.7, 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 4H), 5.04 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.75 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 7.8, 5.6, 4.1 Hz, 2H).

10 Preparación del compuesto 140 (Método A)

2-[2,5-bis[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil]acetato de metilo



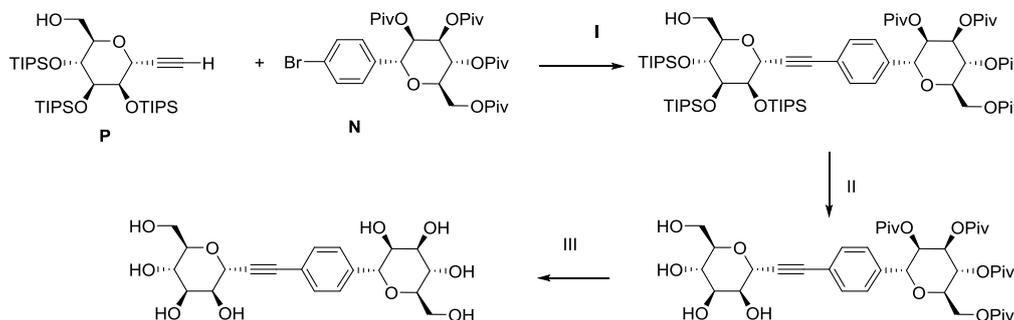
15 El compuesto 140 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 139 pero utilizando 2-(2,5-dibromofenil)acetato de metilo como material de partida. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H). ESI-MS m/z (M+1)⁺ 627.4

20

Preparación del compuesto 141 (Método F)

25 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol

25



30 Etapa I: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-(((2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris((trioisopropilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)etinil)fenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol tris(2,2-dimetilpropanoato)

Se cargó un vial con el producto intermedio N (100 mg, 0.153 mmol), el producto intermedio P (113 mg, 0.168 mmol) en DMF (2.500 ml). La mezcla resultante se desgaseó. Se agregó PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ (15.8 mg, 0.0193 mmol) y CuI (8.7 mg, 0.046 mmol), desgaseó de nuevo, después se agregó Et₃N (64 μl, 0.46 mmol). El vial se tapó y agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se hizo pasar a través de celite y los solventes residuales se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla en bruto se utilizó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. (201 mg, 0.163 mmol)

35

40 Etapa II: tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((pivaloiloxi)metil)-6-(4-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)etinil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

40

A una solución de tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-(((2R,3R,4R,5R,6R)-6-(hidroximetil)-3,4,5-tris((trioisopropilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)etinil)fenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa I (187 mg, 0.152 mmol) en THF (2.1 ml) se agregó TBAF (607 μl de 1 M, 0.607 mmol). La suspensión resultante se agitó durante la noche a RT. Además se diluyó con THF (1.5 ml) y trató con Amberlyst Ca²⁺ (500mg) y Amberlyst A-15 H (500mg) (prelavado, H₂O y THF). La suspensión se agitó durante 1.5h, después filtró y lavó con porciones de MeOH. Los solventes se eliminaron y la mezcla en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45

50 Etapa III: compuesto 141

A la mezcla en bruto de tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((pivaloiloxi)metil)-6-(4-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)etnil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo de la etapa II en MeOH (2 ml) se agregó MeONa (607 μ l de 0.5 M, 0.304 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT durante la noche. Se agregó AcOH (17 μ l, 0.30 mmol) y la mezcla resultante se concentró bajo vacío.

5 El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (7.6 mg). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 - 7.40 (m, 4H), 4.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, J = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 426.41, encontrado (M+1) $^+$ 427.39

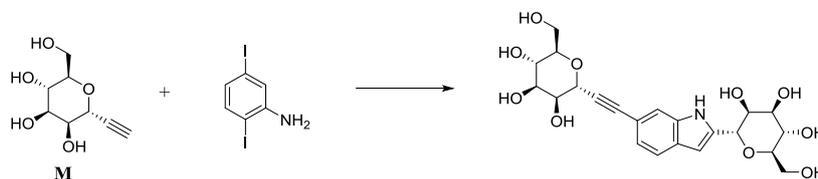
10 Preparación de los compuestos 142-145 y 148

Los compuestos 142-145, 148 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 141

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ^1H	LCMS m/z (M+H) $^+$
142	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).	441.39
143	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 2H), 4.35 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).	441.39
144	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2-fluoro-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etnil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H).	445.41
145	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-metoxi-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.05 - 3.93 (m, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.80 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H).	457.36
148	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-metil-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).	441.35

Preparación del compuesto 146 (Método D)

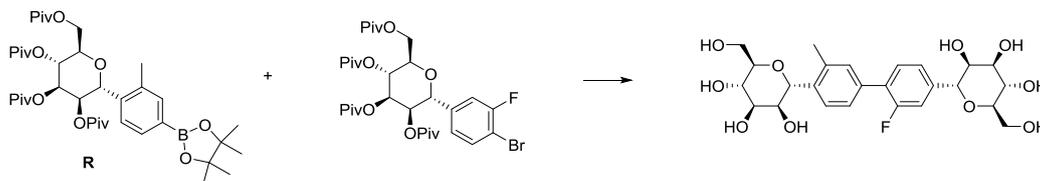
5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]-1H-indol-6-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



10 Se cargó 2,5-diyodoanilina (37 mg, 0.11 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.011 mmol) en un vial de vidrio, el vial se tapó, desgasó (vacío después N₂, 3x) y una solución del producto intermedio M (400 µl de una solución de 0.53 M en DMF, 0.22 mmol) se agregó seguido por DIPEA (300 µl, 1.72 mmol). Se desgasó de nuevo y transfirió a un baño de aceite precalentado (60°C) y agitó durante la noche. La mezcla resultante se filtró y purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones con el material deseado se combinaron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (4.2 mg, 8% de rendimiento) como un sólido esponjoso amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 465.16348, encontrado (M+1) + 466.47

Preparación del compuesto 150 (Método A)

20 (2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4,4'-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4,5-triol)



25 A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metilo (90.2 mg, 0.134 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio N pero utilizando 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno como material de partida) y el producto intermedio R (96.0 mg, 0.134 mmol) en THF 2-metilo (2.7 ml) se agregó secuencialmente ácido 3-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-2,4-dimetoxi-bencensulfónico (sal de sodio) (13.8 mg, 0.0268 mmol), Pd(OAc)₂ (3.0 mg, 0.013 mmol) (premezclado en 0.25 ml de MeTHF), K₂CO₃ (335 µl de 2M, 0.669 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con AcOEt (10 ml) y agua (5 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 10 ml de AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y MeONa (1.0 ml de 0.5 M en MeOH, 0.5 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a RT. Se agregó AcOH (30.5 µl, 0.536 mmol), la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (12.4 mg, 18%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 5.14 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 4.1, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 2.49 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 510.51, encontrado (M+1)⁺ 511.42

Preparación de los compuestos 147, 149 y 151

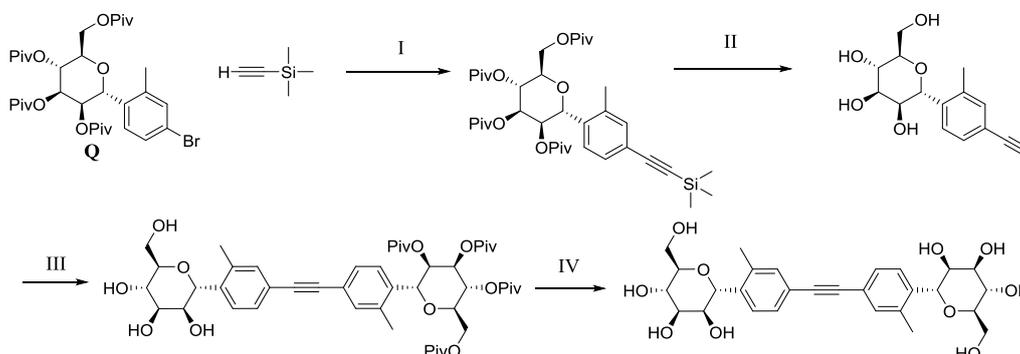
45 Los compuestos 147, 149 y 151 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 150

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN- ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
-----------	--------------	---------------------	--------------------------------

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN- ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
147	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-metoxi-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.05 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 6.8, 5.1, 3.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).	522.25
149	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[3-metil-4-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 6.3, 5.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.28 (dt, J = 6.2, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	N/A
151	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[4-[3-metoxi-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]fenil]fenil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (dt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H).	N/A

Preparación del compuesto 152 (Método B modificado)

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



10 Etapa I: 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-(2-trimetilsililetinil)fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

15 En un vial de vidrio cargado con el producto intermedio Q (259 mg, 0.389 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (33 mg, 0.040 mmol) y CuI (21 mg, 0.11 mmol), tapado y enjuagado con N₂, se agregó DMF (2.6 ml), etinil(trimetil)silano (275 μl, 1.95 mmol) y Et₃N (270 μl, 1.94 mmol). La mezcla de reacción se transfirió a un baño de aceite precalentado (80°C) y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT y diluyó con EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado (10 ml cada uno). La capa orgánica se separó, lavó con NH₄Cl acuoso saturado (2 x 5 ml),

salmuera (5 ml), secó sobre Na₂SO₄ y se hizo pasar a través de un cartucho de sílice de 2 g, utilizando EtOAc. El filtrado se concentró después se purifica en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP 10g, usando un gradiente de EtOAc en Hex, 0-20% como eluyente. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron, proporcionando el compuesto del título (246 mg, 93% de rendimiento) como una espuma amarilla.

5 Etapa II: 2,2-dimetilpropanoato de (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(4-etinil-2-metil-fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol

10 A una solución de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-(2-trimetilsililetinil)fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa I (244 mg, 0.355 mmol) en MeOH (2.5 ml) se agregó MeONa en MeOH (2.1 ml de 0.5 M, 1.1 mmol) y la mezcla se transfirió a un baño de aceite precalentado (60°C). Después de agitar durante 3h, la mezcla de reacción se enfrió a RT y trató con resina prelavada Dowex 50WX4-400, filtró y lavó con porciones de MeOH. Los filtrados combinados se concentraron y purificaron por cromatografía de vaporización instantánea en un eluyente de unión de cartucho de sílice de 5 g, usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂, 0 a 20% como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron proporcionando el compuesto del título (90 mg, 91% de rendimiento) como un sólido espumoso color ámbar.

20 Etapa III: 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etinil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

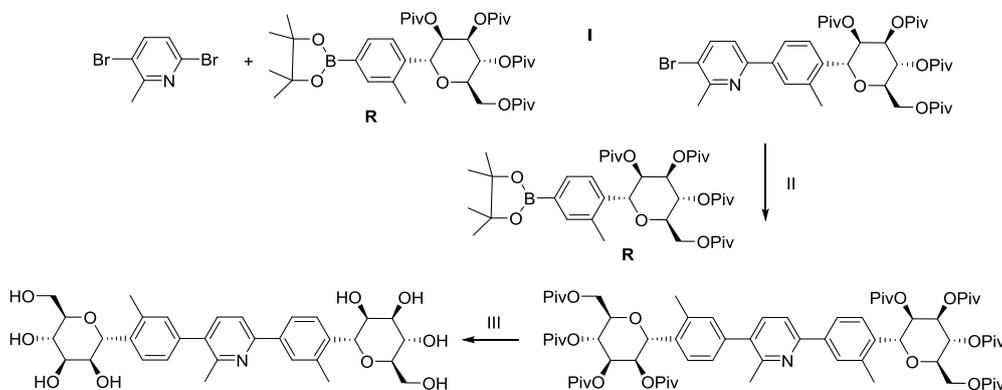
25 En un vial de vidrio cargado con (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(4-etinil-2-metil-fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol (35.0 mg, 0.12 mmol), el producto intermedio Q (70.0 mg, 0.105 mmol), CuI (10 mg, 0.053 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol), tapado y enjuagado con N₂ se agregó DMF (0.7 ml) y DIEA (55 µl, 0.32 mmol). El vial se desgaseó y transfirió a un baño de aceite precalentado (90°C), y agitó durante 1h y enfrió lentamente a RT y se dejó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NH₄Cl saturado (10 ml cada) y filtró. Las capas se separaron, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NH₄Cl (5 ml), salmuera (5 ml), secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El producto en bruto se purificó en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP 10g, usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂, 0-20% como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 31% de rendimiento) como un sólido café rosáceo.

Etapa IV: compuesto 152

35 La desprotección de 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-[2-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]etinil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo de la etapa III (28 mg, 0.32 mmol) utilizando el protocolo descrito en la etapa II proporciona el compuesto del título (17 mg, 94% de rendimiento) como un sólido esponjoso blanquecino (después de volver a disolver el producto en bruto en mezcla de H₂O/MeCN (20% de MeCN) y liofilización). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 5.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 5.5, 4.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 2.46 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.2152, encontrado 531.55 (M+1)⁺

Preparación del compuesto 155 (Método A)

45 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-metil-4-[2-metil-6-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]-3-piridilo]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



50 Etapa I: tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-2-metilfenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triolo

Un vial de microondas de 5 ml se cargó con el producto intermedio R (150 mg, 0.209 mmol), 3,6-dibromo-2-metil-

piridina (43.8 mg, 0.174 mmol), Siliacat DPP-Pd (70 mg, 0.017 mmol) y Cs₂CO₃ (171 mg, 0.523 mmol) en CH₃CN (2.0 ml). El vial se tapó bajo nitrógeno e irradió a 130°C durante 30 min en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc pasada en un cartucho de sílice de 500 mg y eluyó con EtOAc. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, el residuo (159 mg) se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

5 Se preparó 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el producto intermedio B y N

10 Etapa II:

Un vial de microondas de 5 ml se cargó con una mezcla en bruto de 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[4-(5-bromo-6-metil-2-piridilo)-2-metil-fenil]-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metilo (130 mg, 0.1709 mmol), el producto intermedio R (123 mg, 0.171 mmol), Siliacat DPP-Pd (68.4 mg, 0.0171 mmol) y Cs₂CO₃ (167.0 mg, 0.513 mmol) en CH₃CN (2.7 ml). El vial se tapó bajo nitrógeno e irradió a 130°C durante 30 min en el microondas. La mezcla de reacción diluida con EtOAc se hizo pasar en un cartucho de sílice 500 mg y eluyó con EtOAc. La mezcla residual se concentró bajo presión reducida para proporcionar la mezcla en bruto del compuesto del título, utilizado tal cual en la siguiente etapa

20 Etapa III: compuesto 155

El residuo se disolvió en MeOH (1.30 ml). Se agregó MeONa (46.2 mg, 0.855 mmol) a la solución y lo anterior se dejó en agitación durante 48 h a RT. Se agregó AcOH (58 µl, 1.03 mmol) a la mezcla y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo después se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (12.6 mg, 12%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.72 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 18.0, 8.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 4H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, J = 11.1, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). LC-MS:m/z = 598.59 (M+H⁺).

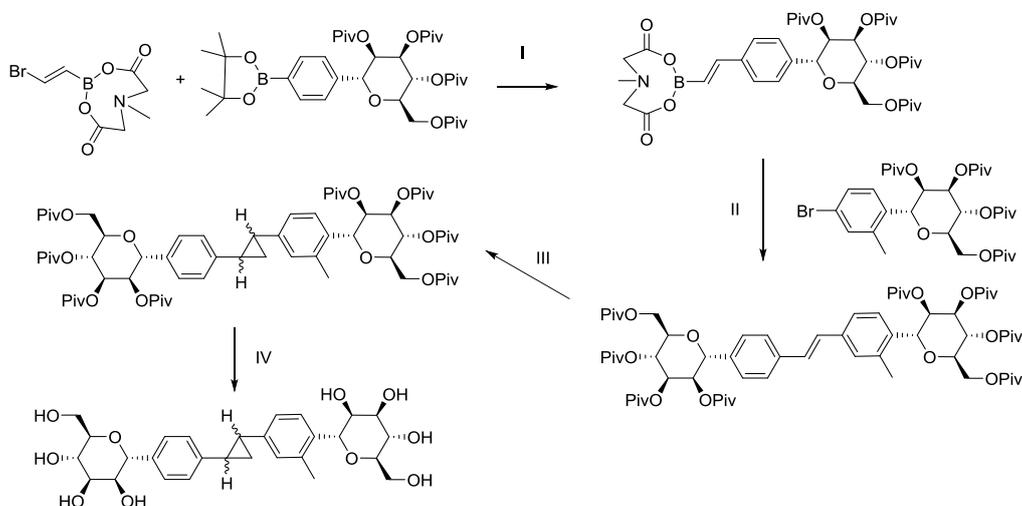
30 Preparación de los compuestos 153, 154 y 157

Los compuestos 153, 154 y 157 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 155

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
153	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-metil-4-[5-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]pirazin-2-il]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.09 (s, 2H), 7.92 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 5.7, 4.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.61 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H).	585.57
154	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-metil-4-[6-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]-2-piridilo]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.88 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).	584.59
157	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-metil-4-[6-[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]-3-piridilo]fenil]tetrahidropiran-3,4,5-triol		584.63

35 Preparación del compuesto 156

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



5

Etapa I: tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-((E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil)fenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil

A un vial con acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (200 mg, 0.374 mmol), 2-[(E)-2-bromovinil]-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (118 mg, 0.449 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $C_{34}H_{28}Cl_2FeP_2Pd$ (27.4 mg, 0.0374 mmol) y K_3PO_4 (238.4 mg, 1.123 mmol). Se agregó CH_3CN (5.5 ml) y el vial sellado se dejó agitar a RT durante 3 días. La mezcla se pasó sobre una almohadilla de gel de sílice, los solventes se eliminan para proporcionar una mezcla en bruto del compuesto del título (104 mg, 0.1765 mmol), utilizada tal cual en la siguiente etapa.

15

Etapa II: tris(2,2-dimetilpropanoato) de (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-((E)-3-metil-4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(pivaloiloxi)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)estiril)fenil)-6-((pivaloiloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

A un vial con 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(4-bromo-2-metil-fenil)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)tetrahidropiran-2-il]metilo (119.0 mg, 0.1777 mmol), acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[4-((E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (104.7 mg, 0.1777 mmol), $C_{34}H_{28}Cl_2FeP_2Pd$ (130.0 mg, 0.1777 mmol), K_3PO_4 (113.2 mg, 0.5331 mmol) se agregaron bajo una atmósfera de nitrógeno en CH_3CN (1.2 ml) y agua (251 μ l). El vial se selló y dejó agitar a RT durante 24 h. La mezcla se hizo pasar sobre una almohadilla de sílice, (CH_2Cl_2 y EtOAc) los solventes se eliminaron y el residuo se purificó utilizando (0-80%) EtOAc en Hex como solventes para proporcionar el compuesto del título (46.5 mg, 26%).

25

Etapa III: 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[4-((E)-2-[3-metil-4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]vinil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo

30

A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-[(E)-2-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]vinil]fenil]tetrahidropiran-2-il]metilo (46.0 mg, 0.0450 mmol) y acetato de paladio (3.0 mg, 0.014 mmol) en CH_2Cl_2 (1.2 ml) a $0^\circ C$ se agregó una solución de diazometano (9.0 ml de 0.5 M, 4.5 mmol) por goteo y la solución se agitó hasta completar la conversión. LCMS muestra la conversión completa del producto. La mezcla resultante se filtró sobre celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla en bruto del compuesto del título que se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

35

40

Etapa IV: compuesto 156

El residuo se diluyó en MeOH (1.4 ml) y se agregó MeONa (540 μ l de 0.5 M, 0.270 mmol). La solución se dejó en agitación durante 72 h a RT. Se agregó AcOH (13 μ l, 0.23 mmol), los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (4.2 mg, 17%). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 - 6.86 (m, J = 5.1 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, J = 18.7, 9.0, 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 3.77 - 3.67 (m, J = 16.5, 5.9 Hz, 2H), 3.56

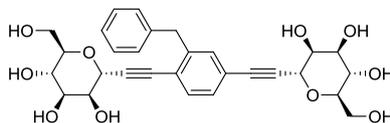
45

(dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, J = 14.5, 6.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.29 (m, 2H). LC-MS:m/z = 533.52 (M+H⁺).

Preparación del compuesto 158 (Método D)

5

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-bencilo-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]fenil]etininil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol



10

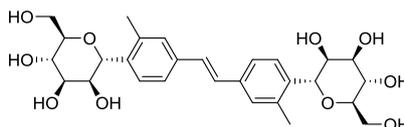
El compuesto 158 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 59. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 8H), 3.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H). LC-MS:m/z (M+H)⁺ = 541.5

15

Preparación del compuesto 159 (Método B)

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

20



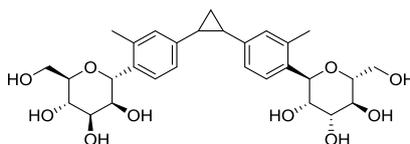
25

El compuesto 159 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 156. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 7.11 (s, 2H), 5.09 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 4.04 - 3.92 (m, J = 11.9, 7.5 Hz, 4H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.9, 3.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.46 (s, 6H).

Preparación del compuesto 160 (Método B)

30

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



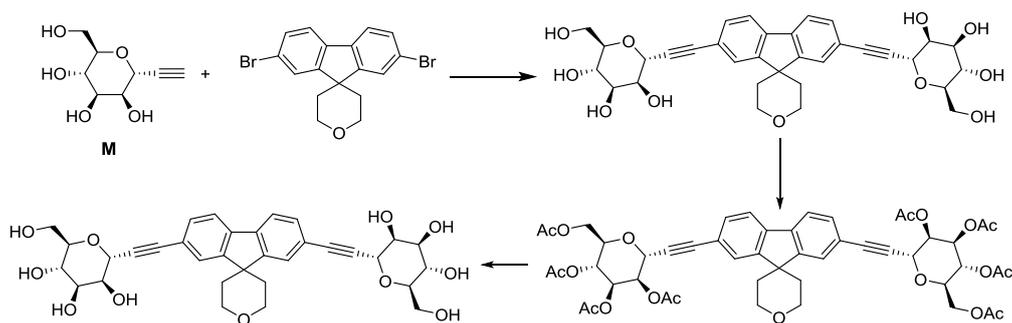
35

El compuesto 160 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 156. (400 MHz, CD₃OD) δ 7.37 - 7.27 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.89 (m, J = 4.7 Hz, 4H), 5.06 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H), 4.01 - 3.87 (m, J = 18.7, 9.0, 5.1 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H).

40

Preparación del compuesto 162 (Método D)

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-((2',3',5',6'-tetrahidroespiro[fluoren-9,4'-piran]-2,7-diil)bis(etin-2,1-diil)bis(2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol)



Etapa I: compuesto 162 en bruto

- 5 Una mezcla de 2,7-dibromoesp[ro]fluoreno-9,4'-tetrahidropiran] (12.00 g, 30.45 mmol) y el producto intermedio M (16.02 g, 85.14 mmol) en DMF (168.0 ml) se desgaseó durante 5 minutos haciendo burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción. Se agregó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.680 g, 2.296 mmol) y CuI (1.685 g, 8.849 mmol) y se hizo burbujear nitrógeno una vez más en las mezclas de reacción durante 5 minutos. Después se agregó diisopropilammina (42.0 ml, 241 mmol) y la mezcla final se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 35°C y se agregó agua (336.0 ml) por goteo. La mezcla roja resultante se agitó durante la noche a RT y el precipitado resultante se filtró (ML1), lavó con 100 ml de agua. El sólido naranja resultante se transfirió a RBF de 250 ml y trituró en 60 ml de etanol durante 30 minutos. El sólido resultante se aisló por filtración y secó en un horno de vacío durante la noche a 45°C. Para purificar adicionalmente el compuesto del título, el anterior se preacetiló (etapa 2), sometió a cromatografía de vaporización instantánea y desacetiló (etapa 3).

Etapa II: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-[7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]etiril]espiro[fluoreno-9,4'-tetrahidropiran]-2-il]etiril]tetrahidropiran-2-il]metilo.

- 20 Al sólido en bruto de la etapa 1 (13.77 g) se agregó DMAP (276 mg, 2.26 mmol) y piridina (69 ml). La mezcla resultante (suspensión café) se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua y se agregó Ac₂O (25.6 ml, 271 mmol) por goteo durante 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla de reacción después se agitó a RT durante una hora. La solución café oscuro resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y agua (75 ml), se agitó durante 15 min, después se agregó 2N HCl (~475 ml) y agitó durante 5 min con baño de hielo/agua para controlar la exoterma. La solución acuosa se separó, se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con 2N HCl (75 ml, salmuera adicionada para ayudar en la separación), secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron para proporcionar 20.78 g de un sólido cristalino naranja. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂, adsorbió en 75 ml de gel de sílice y purificó utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP 340 g, usando un gradiente de Hex/EtOAc (100% Hex 1 CV, 0-85% EA/hex 16 CV, 85% EA/hex 4 CV). Las fracciones con el compuesto deseado se combinaron y trataron con 4.5 g de SiliaMet® Tiol durante la noche a RT para eliminar los rastros de paladio. La mezcla resultante se filtró y concentró a sequedad para proporcionar 16.87g del compuesto del título.

Etapa III: compuesto 162

- 35 Acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-[7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]etiril]espiro[fluoreno-9,4'-tetrahidropiran]-2-il]etiril]tetrahidropiran-2-il]metilo. De la etapa II (15.37g, 16.27 mmol) se disolvió en MeOH (344 ml) y se agregó MeONa (290 µl de 25% p/p, 1.30 mmol en MeOH). El pH final alcanzado fue 9. La reacción se agitó a RT durante 18 h. La suspensión resultante (sólido blanco) se filtró y el sólido se lavó con 8 volúmenes de MeOH. El sólido blanco se secó en un horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (9.38 g, 15.03 mmol) con 1.6% de una impureza de mono-acetato. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.78 - 4.67 (m, 4H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 5.2 Hz, 0H), 4.00 (dd, J = 7.1, 3.8 Hz, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 3.60 (ddd, J = 8.8, 6.3, 2.0 Hz, 2H), 3.48 (dt, J = 12.0, 6.2 Hz, 2H), 3.40 (td, J = 9.3, 5.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 5.3 Hz, 0H), 2.03 (s, 0H), 1.81 (dd, J = 7.3, 3.8 Hz, 4H). LC-MS:m/z = 609.57 (M+H)⁺

Preparación de los compuestos 161,162 y 164

- 50 Los compuestos 161,162 y 164 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para 120 utilizando derivados de fluoreno comercialmente disponibles.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
-----------	--------------	--------------------	-----------------------------

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
161	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[5,5-dioxo-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil] dibenzotiofen-3-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	N/A	589.16
163	oxima 2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]fluoren-9-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (d, J = 33.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.66 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 27.9, 7.7 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	568.43
164	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-fenil-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]carbazol-3-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.88 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H).	616.43

Preparación de los compuestos 165 a 170

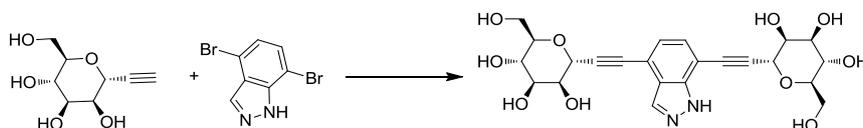
- 5 Los compuestos 165 a 170 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para 113 utilizando los productos intermedios apropiados.

Compuesto / producto intermedio	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
165	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-hidroxi-9-isopropil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil] fluoren-2-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.41 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	597.32
166	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-etil-9-hidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil] fluoren-2-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 0.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	583.31

Compuesto / producto intermedio	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
167	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-hidroxi-9-fenil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]]fluoren-2-il]etnil]] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 7H), 4.82 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	631.19
168	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-hidroxi-9-propil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]]fluoren-2-il]etnil]] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 0.74 (s, 5H).	597.32
169	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-hidroxi-9-isobutil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]]fluoren-2-il]etnil]]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.02 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.95 (td, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 0.51 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	611.4
170	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-hidroxi-9-(3-metoxifenil)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]]fluoren-2-il]etnil]]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 7H), 3.58 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	661.19

Preparación del compuesto 171 (Método D)

5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]]-1H-indazol-4-il]etnil]]tetrahidropiran-3,4,5-triol

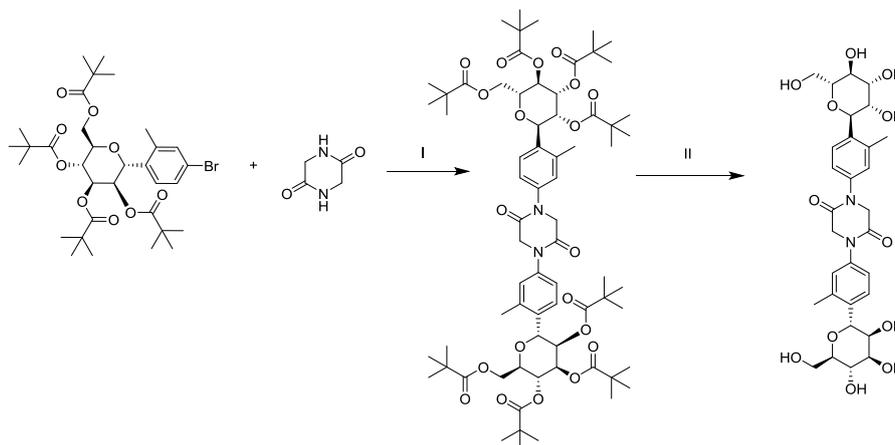


10 A un tubo de reacción cargado con 4,7-dibromo-1H-indazol (35.0 mg, 0.127 mmol) comercialmente disponible y Pd(PPh₃)₄ (18.0 mg, 0.0156 mmol), tapado y desgaseado (vacío, después enjuague con nitrógeno, dos veces) se agregó el producto intermedio M como una solución en DMF (500 µl de 0.53 M, 0.265 mmol) y DIPEA (500 µl). El tubo de la reacción se desgaseó de nuevo, transfirió a un baño de aceite precalentado (80°C) y agitó durante

48h. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un cartucho de 200 mg Si-DMT, enjuagó en porciones de MeOH y purificó por HPLC de fase inversa. La fracción se liofilizó, proporcionando el compuesto del título (12.6 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.04 - 3.83 (m, 6H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H). ESI-MS m/z: 491.44 (M+1)⁺

Preparación del compuesto 172:

10 1,4-bis[3-metil-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]piperazina-2,5-diona



15 Etapa I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-[2-metil-4-[4-[3-metil-4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(2,2-dimetilpropanoiloxi)-6-(2,2-dimetilpropanoiloximetil)tetrahidropiran-2-il]fenil]-2,5-dioxo-piperazin-1-il]fenil]tetrahidropiran-2-il]

A un tubo de reacción cargado con el producto intermedio Q (213 mg, 0.318 mmol), piperazin-2,5-diona (12.6 mg, 0.110 mmol), CuI (7.8 mg, 0.0410 mmol) y K₂CO₃ (50.0 mg, 0.362 mmol), tapado y desgaseado (vacío, después enjuague con nitrógeno, 3x) se agregó DMF desgaseada (1 ml) seguido por N,N'-dimetiletan-1,2-diamina (8.0 µl, 0.075 mmol). El tubo de reacción se desgaseó de nuevo y transfirió a un baño de aceite precalentado (110°C) y agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT, diluyó con EtOAc (5 ml), y lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 5 ml), H₂O (2 ml), salmuera (2 ml), secó sobre Na₂SO₄ y se hizo pasar a través de un cartucho de sílice de 500 mg utilizando EtOAc. El filtrado se concentró, después purificó por cromatografía de vaporización instantánea en un cartucho de sílice Biotage™ SNAP 10g, usando un gradiente de EtOAc en Hex, 0-100% como eluyente. Las fracciones se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 28% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco.

Etapa II: compuesto 172

30 A una solución del producto intermedio de la etapa I anterior (38.0 mg, 0.0294 mmol) en MeOH (1.4 ml) se agregó una solución de MeONa en MeOH (90 µl de 0.5 M, 0.0450 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h, después se hizo pasar a través de un cartucho prelavado (MeOH) 1g SCX-2, lavando con porciones de MeOH (3 x 1 ml). Los filtrados combinados se concentraron, redisolieron en una mezcla de H₂O/MeCN (20% MeCN) y liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (19 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.20 (dd, J = 7.0, 3.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H). ESI-MS m/z: 619.6 (M+1)⁺

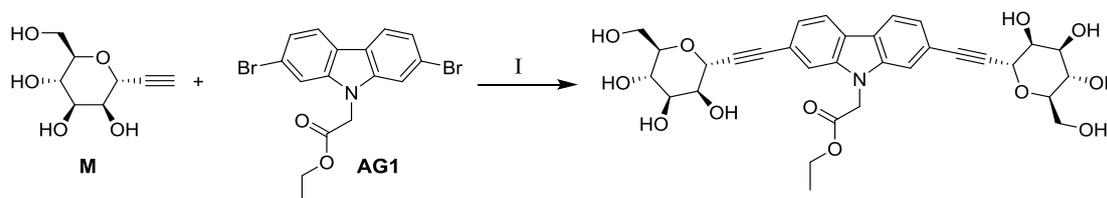
Preparación de los compuestos 173 y 174

Los compuestos 173 y 174 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para 59 utilizando material de partida comercialmente disponible. Las mezclas de reacción se agitaron 1h a 100°C.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
173	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-[3-(dimetilamino)-2-hidroxi-propil]-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etiril]carbazol-3-il]etiril]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 8.24 (s, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 3H), 4.01 (ddd, J = 12.5, 6.2, 2.7 Hz, 4H), 3.88 (ddd, J = 9.4, 4.3, 2.1 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H).	641.36
174	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(2,3-dihidroxi-propil)-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etiril]carbazol-3-il]etiril]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD3OD) δ 8.22 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.55 (dt, J = 8.5, 4.9 Hz, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.42 (ddd, J = 22.6, 14.6, 5.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 5H), 3.89 (ddd, J = 9.1, 5.5, 2.2 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 2H), 3.46 (dt, J = 3.2, 1.5 Hz, 1H).	614.32

Preparación del compuesto 175 (Método D)

- 5 2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etiril]carbazol-9-il]acetato de etilo

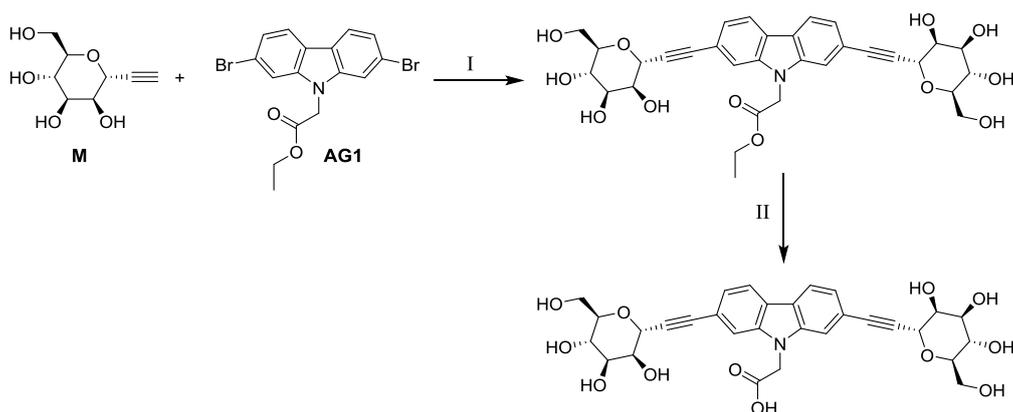


- 10 Etapa I: compuesto 175

A una mezcla de los productos intermedios AG1 (200 mg, 0.49 mmol) y M (1.96 ml de 0.53 M, 1.036 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26.2 mg, 0.032 mmol), se desgaseó Cul (27.8 mg, 0.146 mmol) en DMF (800.0 μl) (vacío/N₂). A la mezcla resultante se agregó DIPEA (678 μl, 3.89 mmol), desgaseado. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h 45 min bajo N₂, concentró bajo alto vacío, disolvió en DMSO (1.5 ml), cargó en C18 Samplet, el residuo se purificó en cartucho de gel de sílice 50 g C-18 en el sistema de purificación Isolera™ con un gradiente de CH₃CN en agua (10%-45%, 12.5 CV) como eluyente para proporcionar después de la concentración el compuesto del título (140 mg, 42%) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 625.21594, encontrado 626.56 (M+1)⁺.

Preparación del compuesto 176 (Método D)

- 25 Acido 2-[2,7-Bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etiril]carbazol-9-il] acético

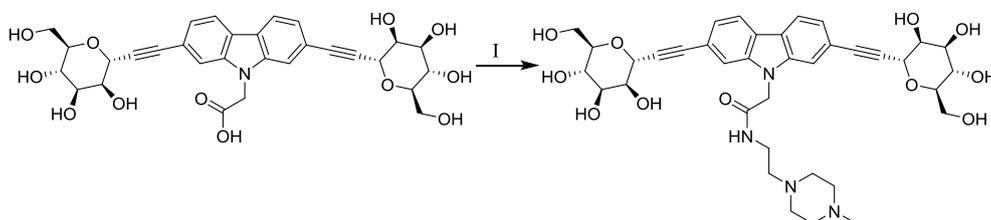


Etapa I: compuesto 176

- 5 A una mezcla de l 2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]carbazol-9-il]acetato de etilo (Compuesto 175, 140 mg, 0.205 mmol) en EtOH (2 ml) y H₂O (1.5 ml) se agregó NaOH acuoso (250 μ l de 10% p/v, 0.6250 mmol). La mezcla final se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 1 h (LC-MS mostró el producto limpio). La mezcla de reacción se extinguió con hidrógeno DOWEX 50WX4 hasta formar la resina a un pH 4-5, formó el gel, diluida con agua-metanol (10 ml) hasta que el gel se disolvió, filtró, concentró, disolvió en agua y CH₃CN, liofilizado para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 88.7%) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H). (Los protones C1-H están por debajo del pico de agua). ESI-MS m/z calc. 597.18463, encontrado 598.59 (M+1)⁺.

- 15 Preparación del compuesto 177 (Método D)

2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]carbazol-9-il]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]acetamida



- 20 A una solución agitada de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (7.7 mg, 0.054 mmol) y Et₃N (20 μ l) en DMF (0.3 ml) se agregó una solución premezclada del compuesto 176 y HATU (23 mg, 0.061 mmol) en DMF (0.4 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h y la mezcla se purificó directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 40% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (brs, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.76 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.16 (m, 10H), 2.11 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 722.3163, encontrado 723.71 (M+1)⁺.

Preparación de los compuestos 178 a 181.

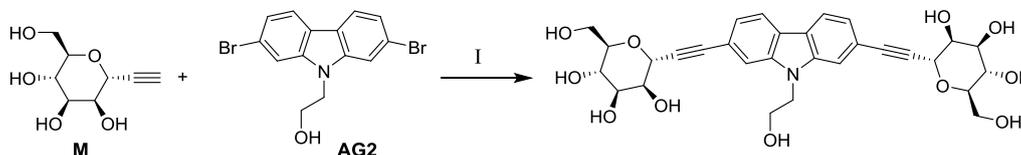
- 35 Los compuestos 178 a 181 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para 177 utilizando material de partida comercialmente disponible apropiado.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
-----------	--------------	----------------------	-----------------------------

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
178	2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-9-il]-N-(2-morfolinoetil)acetamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 6H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.81 (s, 6H). [1]	710.69
179	2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-9-il]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.61 (m, 12H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.52 (s, 3H) y dos protones bajo el pico del solvente	680.67
180	2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-9-il]-1-morfolin-etanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 11.6, 7.1, 2.2 Hz, 4H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 6H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H). [1]	667.36
181	2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-9-il]-N,N-dimetil-acetamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).	625.37

Preparación del compuesto 182 (Método D)

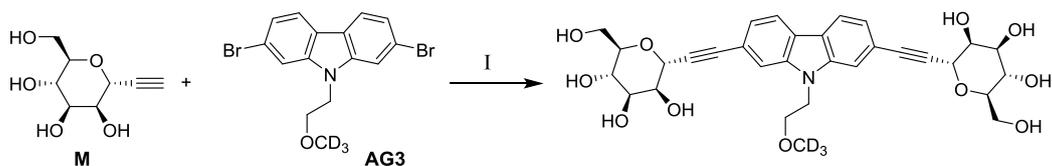
5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(2-Hidroxietil)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-2-il]etininil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol



10 Una mezcla de los productos intermedios AG2 (60 mg, 0.15 mmol) y M (588 μl de 0.53 M, 0.311 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7.9 mg, 0.01 mmol), Cul (8.4 mg, 0.044 mmol) en DMF (215 μl) se desgaseó (vacío/N₂). A la mezcla resultante se agregó DIPEA (204 μl, 1.17 mmol), y desgaseó. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h bajo N₂, se hizo pasar a través de un cartucho eliminador de metal (Si-DMT; Silicycle; SPE-R79030B-06P), lavó con DMF (0.5 ml). El filtrado resultante se concentró bajo alto vacío, disolvió en DMSO, purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 28%) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 6H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 583.2054, encontrado 584.54 (M+1)⁺.

Preparación del compuesto 183 (Método D)

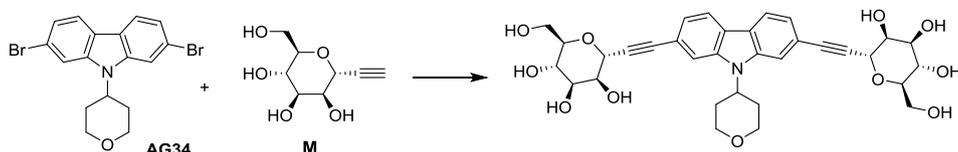
20 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-[2-(trideuteriometoxi)etil]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-2-il]etininil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



5 El compuesto 183 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG3 (63 mg, 0.15 mmol) y M (590.0 μ l de 0.53 M, 0.313 mmol). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco por filtración después de la purificación por HPLC de fase inversa como se precipitó de la solución (16.7 mg, 19%). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.79 - 3.55 (m, 8H), 3.52 - 3.34 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 600.23987, encontrado (M+1) $^+$ 601.58.

Preparación del compuesto 184 (Método D)

15 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-tetrahidropiran-4-yl]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etiril]carbazol-2-il]etiril]tetrahidropiran-3,4,5-triol



20 Una solución de los productos intermedios M (889 μ l de 0.53 M en DMF, 0.47 mmol) y AG34 (90 mg, 0.22 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$ (13 mg, 0.016 mmol), CuI (13 mg, 0.068 mmol) se desgasó (vacío/ N_2). A la mezcla resultante se agregó DIPEA (320 μ l, 1.84 mmol). La mezcla final se agitó en un tubo sellado bajo una atmósfera de N_2 a 100°C durante 2h. La reacción se enfrió, filtró sobre un cartucho SiliCycle SiliaPrep DMT 200 mg 3 ml SPE y concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 11%) como un sólido. RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.60 (m, 7H), 2.68 (qd, J = 12.6, 4.7 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 623.65, encontrado 624.56 (M+1) $^+$

Preparación de los compuestos 185 a 190.

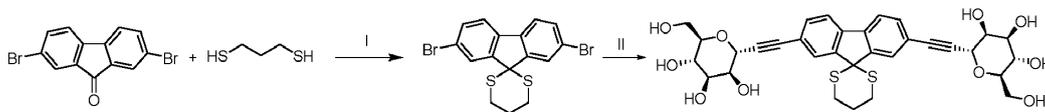
30 Los compuestos 185 a 190 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para 184 utilizando los productos intermedios AG35 a AG40.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN 1 H	LCMS m/z (M+H) $^+$
185	4-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etiril]carbazol-9-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	(400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). Tres protones bajo picos del solvente	722.14

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
186	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-2-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H).	625.58
187	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-(1-metil-4-piperidil)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-2-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	N/A	638.2
188	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-[(1-metil-4-piperidil)metil]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-2-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (ddt, J = 10.0, 7.7, 2.3 Hz, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 2H), 1.72 (m, 1H).	652.6
189	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-(2-morfolinil)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-2-il]etininil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 6H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H).	654.56
190	1-[2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etininil]carbazol-9-il]etil]pirrolidin-2-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 4H), 3.88 (ddd, J = 11.8, 7.1, 2.3 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H).	651.6

Preparación del compuesto 191 (Método D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7'-2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etininil]espiro[1,3-ditian-2,9'-fluoren]-2'-il]etininil]tetrahidropiran-3,4,5-triol.



Etapa I: 2',7'-dibromoespiro[1,3-ditian-2,9'-fluoren]

5

A una solución de 2,7-dibromofluoren-9-ona (1000 mg, 2.959 mmol) en CH_2Cl_2 (9.863 ml) a RT bajo argón se agregó propan-1,3-ditioil (446 μl , 4.44 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (548 μl , 4.44 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h y después calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió vertiéndola en acuoso saturado Na_2CO_3 acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron. Durante el procedimiento de concentración se formó un precipitado y se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (0.937 g, 2.188 mmol, 73.95%). LC-MS: $m/z = 428.13$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Etapa II: compuesto 191

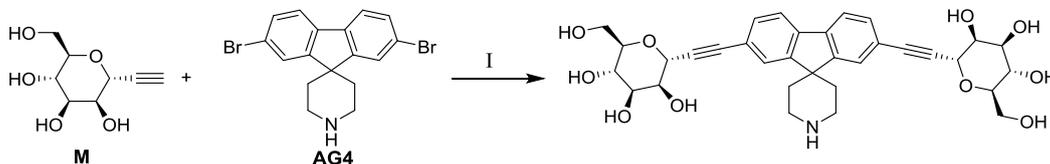
15

A una mezcla desgaseada del producto intermedio M (925 μl de 0.53 M, 0.490 mmol), 2',7'-dibromoespiro[1,3-ditiano-2,9'-fluoren] de la etapa I (100 mg, 0.2335 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (19.07 mg, 0.02335 mmol), CuI (13.34 mg, 0.07005 mmol) en DMF (778.3 μl) se agregó DIPEA (122 μl , 0.701 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre un cartucho de celite y concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa proporciona el compuesto del título (37.2 mg, 25%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 2H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 4.04 (t, 2H), 3.96 (dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.74 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H). LC-MS: $m/z = 643.51$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25 Preparación del compuesto 192 (Método D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-2-il]etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



30

El compuesto 192 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG4 (45 mg, 0.08940 mmol) y M (360 μl de 0.53 M, 0.1908 mmol). La mitad de la mezcla resultante en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), purificó por HPLC de fase inversa. Se agregaron dos gotas de amoníaco a las fracciones combinadas (pH 6-7), seguido por liofilización (dos veces) para proporcionar el compuesto del título (11.8 mg, 43%) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (dd, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 6H), 2.11 - 2.03 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 607.24176, encontrado 608.58 ($\text{M}+1$) $^+$.

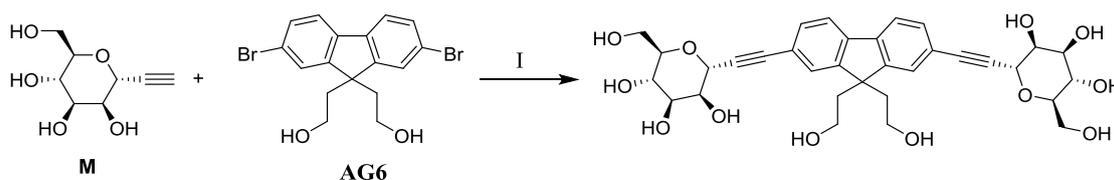
35

40

Preparación del compuesto 193 (Método D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-Bis(2-hidroxiethyl)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]fluoren-2-il]etinil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol

45



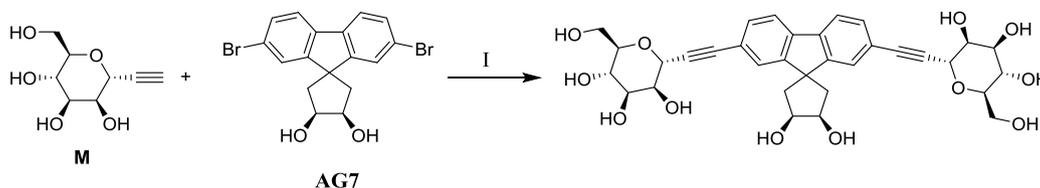
50

El compuesto 193 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG6 (40 mg, 0.097 mmol) y M (390 μl de 0.53 M, 0.207 mmol). El compuesto del título se obtuvo (24 mg, 40%) como un sólido blanco después de la liofilización. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 3.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (dd, $J = 11.4, 5.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 9.4$ Hz,

2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 626.2363, encontrado 627.54 (M+1)⁺.

Preparación del compuesto 194 (Método D)

- 5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[(3R,4S)-3,4-dihidroxi-7'-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[ciclopentan-1,9'-fluoren]-2'-il]etnil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol



10 El compuesto 194 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG7 (41 mg, 0.01 mmol) y M (400 μ l de 0.53 M, 0.213 mmol). La purificación por HPLC de fase inversa seguida por liofilización proporciona el compuesto del título (31 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H). [Dos protones para azúcar C-1 se superponen al pico solvente]. ESI-MS m/z calc. 624.2207, encontrado 625.53 (M+1)⁺.

20 Preparación de los compuestos 195 a 199.

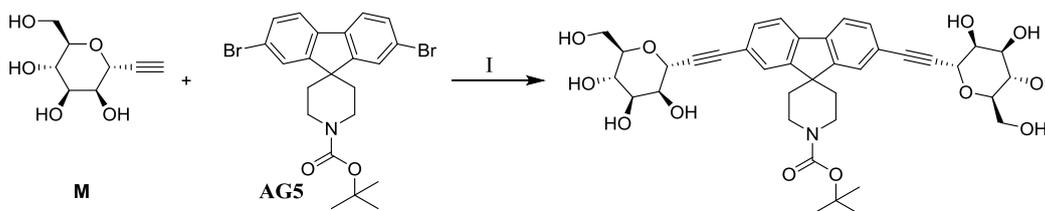
Los compuestos 195-199 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando el material de partida comercialmente disponible apropiado (para el compuesto 195) y los productos intermedios AG27 a AG29 (para los compuestos 196 a 199 respectivamente).

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
195	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-hidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]-9H-fluoren-2-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 4.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (td, J = 9.5, 3.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (td, J = 9.5, 5.0 Hz, 2H).	555.3
196	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(2,3-dihidroxiopropil)-9-hidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fluoren-2-il]etnil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65 (dd, J = 29.2, 5.5 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.84 (dd, J = 22.1, 9.9 Hz, 5H), 3.73 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H).	629.3

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
197	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[(4'R,5'S)-4',5'-dihidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,2'-tetrahidropiran]-2-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol (2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[(4'S,5'R)-4',5'-dihidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,2'-tetrahidropiran]-2-il]etnil]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (ddd, J = 11.6, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.47 (dd, J = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H).	641.3
198	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[9-(4-metilpiperazin-1-il)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]-9H-fluoren-2-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 - 7.71 (m, 4H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 9.4, 3.0, 1.7 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (s, 4H), 2.58 (s, 4H).	637.33
199	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,2'-tetrahidropiran]-2-il]etnil] tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (ddd, J = 11.5, 5.8, 3.3 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 9.5, 3.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 4H).	609.32

Preparación del compuesto 200 (Método D)

5 2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



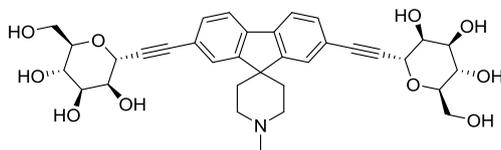
10 El compuesto 200 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG5 (42.0 mg, 0.0850 mmol), M (400 µl de 0.53 M, 0.2130 mmol). La mezcla de reacción se selló y calentó a 100°C durante 2 h bajo N₂. La purificación por HPLC de fase inversa seguida por liofilización proporciona el compuesto del título (11 mg, 18%) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.52 (s, 9H). (Dos protones del azúcar C-1 estuvieron bajo el pico del solvente). ESI-MS m/z calc. 707.2942, encontrado 708.22

15

(M+1)⁺.

Preparación del compuesto 201 (Método D)

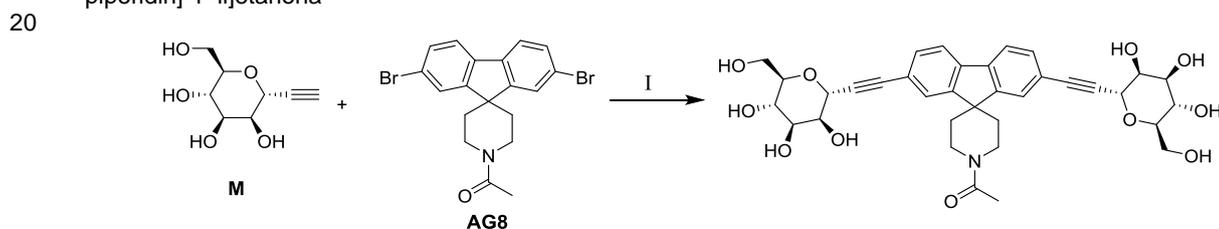
5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[1'-metil-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-2-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



10 El compuesto 201 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG14. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 - 7.80 (m, 4H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 4H). (dos protones del azúcar C-1 estuvieron por debajo del pico solvente). ESI-MS m/z (M+H)⁺ 622.59

15 Preparación del compuesto 202 (Método D)

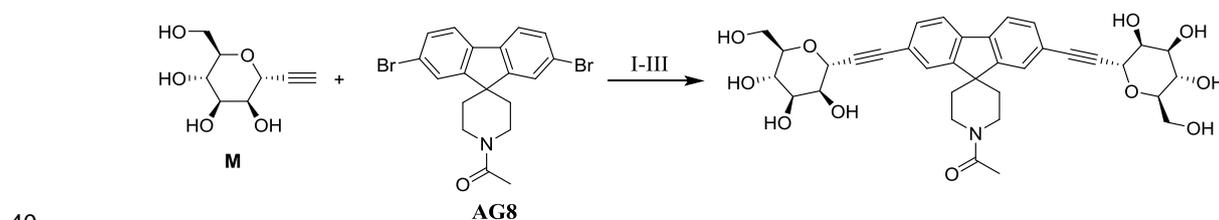
1- [2,7-Bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]etanonona



25 Una mezcla de los productos intermedios M (340 μl de 0.53 M, 0.1802 mmol), AG8, (35 mg, 0.080 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.3 mg, 0.0053 mmol), CuI (4.6 mg, 0.024 mmol) en DMF (140 μl) se desgaseó (vacío/N₂). A ésta se agregó DIPEA (112 μl, 0.6430 mmol), desgaseado. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h, se agregó una cantidad adicional del producto intermedio M (152 μl de 0.53 M, 0.080 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 2.5 horas más bajo N₂. La mezcla de reacción enfrió a RT, filtró a través de un cartucho eliminador de metal (Si-DMT; Silicycle; SPE-R79030B-06P), lavó con DMF (1 ml). El filtrado se purificó directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 80%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 - 7.78 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 4H), 3.98 - 3.91 (m, 4H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H) (dos protones del azúcar C-1 estuvieron debajo del pico del solvente). ESI-MS m/z calc. 649.2523, encontrado 650.6 (M+1)⁺.

35 Preparación alternativa del compuesto 202

1- [2,7-Bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]etanonona



Etapa I: compuesto 202 en bruto

45 Una mezcla de los productos intermedios M (12.8 ml de 0.468 M, 5.99 mmol), AG8, (875 mg, 1.999 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (98 mg, 0.12 mmol), CuI (114 mg, 0.6 mmol) en DMF (3.0 ml) se desgaseó (vacío/enjuague con N₂ dos veces 5 min cada una). DIPEA (2.80 ml, 16.1 mmol) se agregó y la mezcla se desgaseó dos veces. La mezcla de reacción final se calentó a 100°C durante 2 h (la LC-MS después de 1 hora mostró la conversión completa de AG8), enfrió a RT y concentró bajo vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un

aceite café oscuro.

Etapa II: acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-[1'-acetilo-7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-2-il]etinil]tetrahidropiran-2-il]metilo

5 A una solución agitada del compuesto 202 en bruto de la etapa I en piridina (9 ml) a RT se agregó secuencialmente DMAP (12 mg, 0.098 mmol) y anhídrido acético (3.8 ml, 40.3 mmol) a RT. La mezcla se agitó durante 16 h, diluyó con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con 1N HCl acuoso (3 x 20 ml), salmuera, se hicieron pasar a través del separador de fase y concentraron. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage™ SNAP (100 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en Hex (10% a 20%, 8 CV; y 100%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.690 g, 86%) como una espuma marrón. A una solución agitada de lo anterior en EtOAc (10 ml) se agregaron 300 mg de SiliaMetS Thiol (Cat# R51030B from Silicycle) (1.42 mmol/g) y la mezcla se agitó a RT durante 3 h, filtró, lavó con EtOAc (15 ml) y concentró. El filtrado se trató una vez más con SiliaMetS Thio para proporcionar el compuesto del título (1.600 g).

Etapa III: compuesto 202

20 A una solución agitada de acetato de [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-[2-[1'-acetilo-7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-triacetoxi-6-(acetoximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro [fluoren-9,4'-piperidin]-2-il]etinil]tetrahidropiran-2-il]metilo (1.600 g) de la etapa II en MeOH (15 ml) se agregó MeONa en MeOH (400 µl de 0.5 M, 0.200 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 7 h y extinguió con AcOH (20 µl, 0.36 mmol). Después de agitar durante 15 min, el sólido resultante se filtró, lavó con MeOH (10 ml), secó en un horno de vacío a 40°C durante 40 h para proporcionar el compuesto del título (0.870 g, 65% de rendimiento global de la etapa I) como un sólido blanquecino.

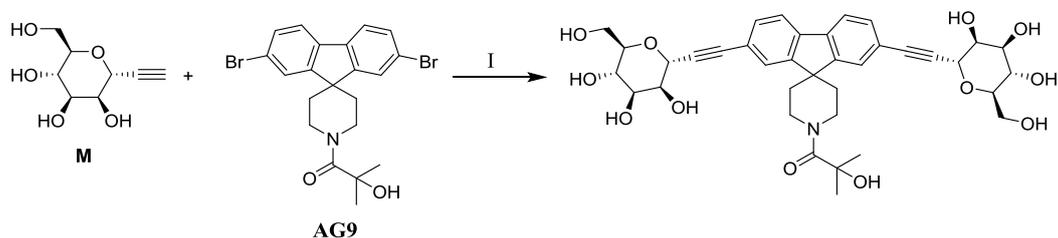
Preparación de los compuestos 203 a 205

30 Los compuestos 203, 204 y 205 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG42, AG43 y AG44 respectivamente.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
203	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[4-hidroxi-7'-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro [ciclohexano-1,9'-fluoren]-2'-il]etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 18.4, 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 5H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (ddd, J = 11.3, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 9.4, 1.5 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.67 (m, 2H).	623.29
204	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[1-hidroxi-1-metil-7'-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro [ciclohexano-4,9'-fluoren]-2'-il]etinil]tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 - 7.65 (m, 4H), 7.47 (ddd, J = 10.5, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.89 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.96 (ddd, J = 9.3, 4.4, 3.3 Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 3H).	637.3
205	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[4-amino-7'-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro [ciclohexano-1,9'-fluoren]-2'-il]etinil]-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 - 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.01 (ddd, J = 7.3, 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (ddd, J = 9.3, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.62 (td, J = 9.4, 4.7 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.04 (m, 6H), 1.56 (d, J = 13.1 Hz, 2H).	622.28

Preparación del compuesto 206 (Método D)

1-[2,7-Bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



5

El compuesto 206 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios M (275 μl de 0.53 M, 0.15 mmol) y AG9, (34 mg, 0.0622 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h bajo N_2 y se agregó una cantidad adicional del producto intermedio M (120 μl de 0.53 M, 0.064 mmol) para completar la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La purificación por HPLC de fase inversa proporciona el compuesto del título (11 mg, 23%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). Seis protones estuvieron debajo del pico del solvente. ESI-MS m/z calc. 693.2785, encontrado 694.58 ($\text{M}+1$) $^+$.

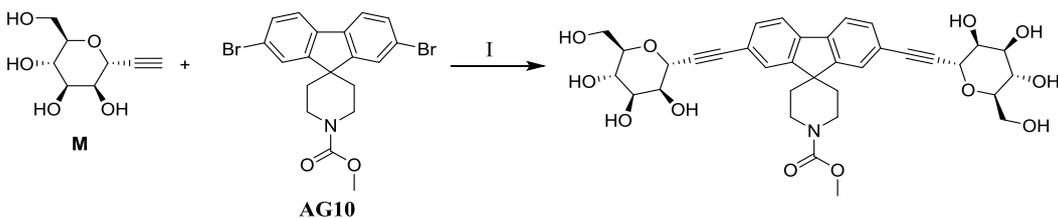
10

15

Preparación del compuesto 207 (Método D)

2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carboxilato de metilo

20



25

El compuesto 207 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios M (375 μl de 0.53 M, 0.199 mmol) y AG10, (40 mg, 0.08405 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h bajo N_2 y se agregó una cantidad adicional del producto intermedio M (160 μl de 0.53 M, 0.08480 mmol) para completar la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La purificación por HPLC de fase inversa proporciona el compuesto del título (31 mg, 54%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 - 7.77 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 8H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H). Dos protones para el azúcar C-1 están por debajo del pico del solvente. ESI-MS m/z calc. 665.24725, encontrado 666.57 ($\text{M}+1$) $^+$.

30

Preparación de los compuestos 208 y 209

35

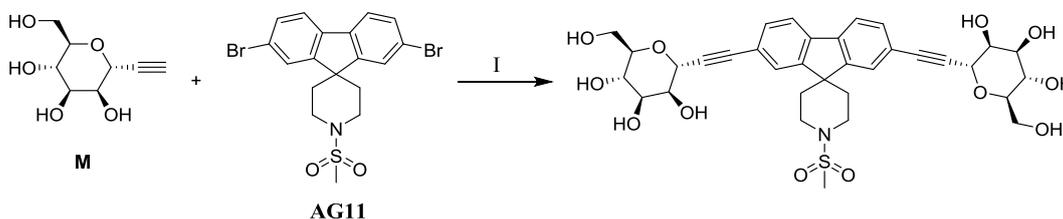
Los compuestos 208 y 209 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 207 pero utilizando los productos intermedios apropiados preparados como se describe para productos intermedios AG10

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ^1H	LCMS m/z ($\text{M}+1$) $^+$
208	2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carboxilato de isopropilo	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 - 7.75 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 2H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 3.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 8H), 3.73 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).	694.27

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
209	2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carboxilato de etilo]	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 - 7.74 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	680.26

Preparación del compuesto 210 (Método D)

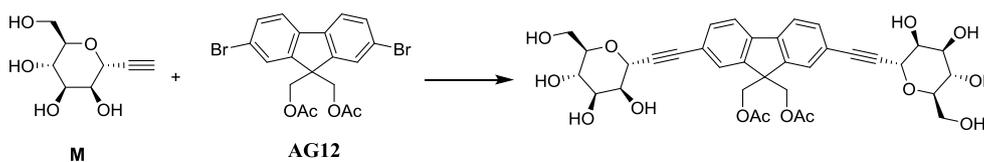
5 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[1'-metilsulfonilo-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]espiro[[fluoren-9,4'-piperidin]-2-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



10 El compuesto 210 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios M (350 µl de 0.53 M, 0.186 mmol) y AG11, (40 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h bajo N₂, después se agregó una cantidad adicional del producto intermedio M (150 µl de 0.53 M, 0.08 mmol) y la mezcla final se agitó a 100°C durante 2 h. La purificación por HPLC de fase inversa proporciona el compuesto del título (23 mg, 41%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.76 - 3.66 (m, 6H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 4H). Dos protones del azúcar C-1 están por debajo del pico solvente. ESI-MS m/z calc. 685.2193, encontrado 686.55 (M+1)⁺.

Preparación del compuesto 211 (Método D)

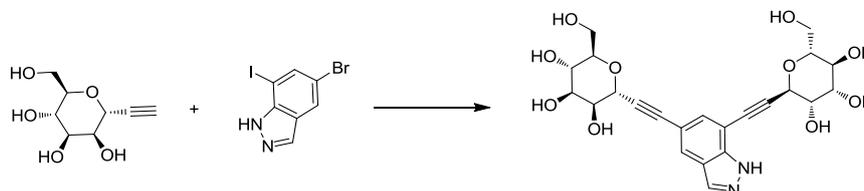
20 Acetato de [9-(acetoximetil)-2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]fluoren-9-il]metilo



25 El compuesto 211 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios M (1 ml de 0.53 M, 0.53 mmol) y AG12 (80 mg, 0.17 mmol). La purificación por HPLC de fase inversa proporciona el compuesto del título (36 mg, 29%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 682.22614, encontrado 683.22 (M+1)⁺.

Preparación del compuesto 212 (Método D)

35 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(hidroximetil)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etnil]-1H-indazol-5-il]etnil]tetrahidropiran-3,4,5-triol



5 A un tubo de reacción cargado con 5-bromo-7-yodo-1H-indazol (45.0 mg, 0.139 mmol) preparado siguiendo el procedimiento descrito en PCT Int. Appl., 2007117465, Pd(dppf)Cl₂. CH₂Cl₂ (6.0 mg, 0.0082 mmol) y CuI (6.0 mg, 0.032 mmol), tapado y desgaseado (vacío, después un enjuague con nitrógeno, 2x) se cargó el producto intermedio M (500 µl de 0.53 M, 0.265 mmol) como una solución en DMF y DIPEA (400 µl). El tubo de reacción se desgaseó de nuevo, se transfirió a un baño de aceite precalentado (80°C) y agitó durante la noche. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un cartucho de 200 mg Si-DMT, enjuagó con porciones de MeOH y purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones se combinaron y liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (18.2 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco esponjoso. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 6H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H). ESI-MS m/z: 491.44 (M+1)⁺

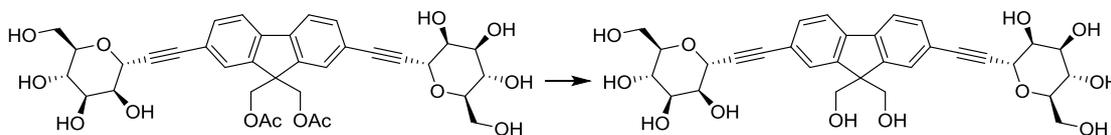
15 Preparación de los compuestos 213 a 216.

Los compuestos 213-216 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG30 a AG33 respectivamente

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
213	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(dimetilamino)etil-metil-amino]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etiril]-9H-fluoren-2-il]etiril]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (ddd, J = 11.4, 5.9, 1.4 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 9.5, 1.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.34 (s, 3H).	639.31
214	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(ciclopentilmetil)-9-hidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etiril]fluoren-2-il]etiril]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.02 (ddt, J = 3.0, 2.0, 1.0 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.04 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.82 - 0.70 (m, 2H).	637.27
215	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(ciclohexilmetil)-9-hidroxi-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etiril]fluoren-2-il]etiril]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dt, J = 9.3, 3.5 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 3H), 1.11 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.04 - 0.90 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.74 (td, J = 15.7, 12.7, 5.1 Hz, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 1H).	651.27
216	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-hidroxi-9-(2-hidroxi-etil)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etiril]fluoren-2-il]etiril]-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-3,4,5-triol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H).	599.27

20 Preparación del compuesto 217

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-Bis(hidroxiometil)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxiometil)tetrahidropiran-2-il]etini]fluoreno-2-il]etini]-6-(hidroxiometil)tetrahidropiran-3,4,5-triol



5

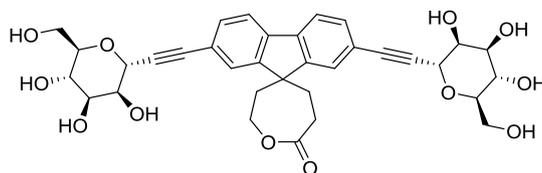
A una solución agitada del compuesto 214 (23 mg, 0.03201 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó MeONa en MeOH (100 μ l de 0.5 M, 0.05 mmol), la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, extinguió con hidrógeno DOWEX 50WX4 en forma de resina hasta un pH 4-5, filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 68%) como un sólido blanquecino. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), dos protones para el azúcar C1-H están bajo el pico del solvente. ESI-MS m/z calc. 598.205, encontrado 599.53 (M+1)⁺

10

Preparación del compuesto 218 (Método D)

15

2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxiometil)tetrahidropiran-2-il]etini]espiro[fluoreno-9,5'-oxepano]-2'-ona



20

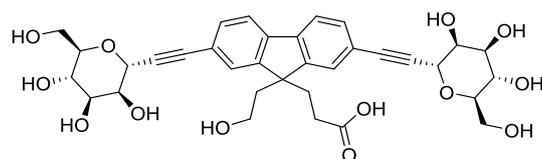
El compuesto 218 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 182 pero utilizando los productos intermedios AG13. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 1.94 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 1H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente. ESI-MS m/z calc. 637.27 (M+H)⁺.

25

Preparación del compuesto 219

Ácido 3-[9-(2-hidroxi-etil)-2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxiometil)tetrahidropiran-2-il]etini]fluoreno-9-il]propanoico

30



35

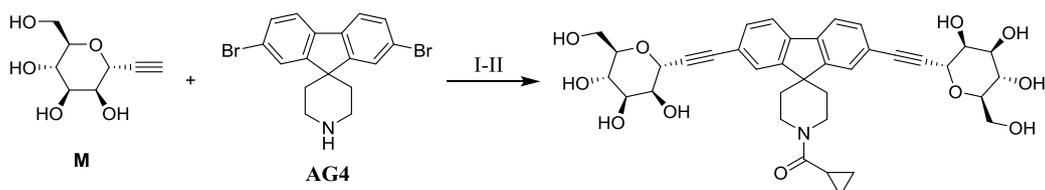
A una suspensión del compuesto 218 (0.075 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) se agregó LiOH acuoso en agua (100 μ l de 1 M, 0.100 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 5 h, extinguió con AcOH (20 μ l), purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 14%) como un sólido blanco. RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 4H), 1.48 - 1.34 (m, 2H). C-1 Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente. ESI-MS m/z calc. 655.21 (M+H)⁺.

40

Preparación del compuesto 220 (Método D)

[2,7-Bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroxiometil)tetrahidropiran-2-il]etini]espiro[fluoreno-9,4'-piperidin]-1'-il]-ciclopropil-metanona.

45



Etapa I: compuesto 192 en bruto

- 5 Una mezcla de los productos intermedios AG4, (84 mg, 0.186 mmol), M (1.1 ml de 0.53 M, 0.583 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10.0 mg, 0.0123 mmol), CuI (11 mg, 0.058 mmol) en DMF (320 µl) se desgaseó (vacío/N₂). A la mezcla de reacción se agregó DIPEA (260 µl, 1.493 mmol), desgaseado. La mezcla de reacción se sitúa en un baño de aceite precalentado a 100°C, agitó durante 2 h bajo N₂, enfrió a RT para proporcionar el compuesto del título. Esta mezcla de reacción en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa sin pruebas adicionales.

10

Etapa II: compuesto 220

- 15 A 1/3 de la mezcla de reacción en bruto de la etapa I (0.062 mmol, 0.55 ml) se agregó una mezcla de HATU (25.5 mg, 0.067 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (5.8 mg, 0.067 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un eliminador de metal (Si-DMT; Silicycle; SPE-R79030B-06P), lavó con 0.5 ml de DMF. El filtrado se purificó directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 50%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.77 (m, 4H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.90 - 0.82 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 675.26794, encontrado 676.51 (M+1)⁺.

20

Preparación de los compuestos 221 a 245.

- 25 Los compuestos 221 a 245 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 220 pero utilizando el ácido carboxílico apropiado comercialmente disponible.

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
221	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2-morfolino-etanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.10 - 3.43 (m, 22H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 1.99 - 1.80 (m, 4H). [1]	735.62
222	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2-(dimetilamino)etanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.98 - 1.80 (m, 4H).	693.47
223	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]propan-1-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 - 7.77 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 4H), 3.98 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente	664.18

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
224	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2-metil-propan-1-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente	678.18
225	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(1-metilciclopropil)metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 - 7.76 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 6H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.74 - 0.60 (m, 2H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente	690.21
226	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-ciclobutil-metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 6H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 5H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	690.21
227	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(1-hidroxiciclopropil) metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 - 7.76 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.42 - 3.9 (br m, 4H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	692.19
228	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	692.22

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
229	(2R)-1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2-metoxi-propan-1-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 - 7.76 (m, 4H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 6H), 3.94 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	694.21
230	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carbonil] ciclopropancarbonitrilo	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.36 - 3.99 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.08 - 1.81 (m, 4H), 1.73 - 1.58 (m, 4H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	701.16
231	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(1H-pirazol-5-il)metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 4H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 4H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	702.17
232	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-isoxazol-5-il-metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	703.15
233	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(2R)-tetrahidrofurano-2-il]metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 - 7.76 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.15 - 3.79 (m, 15H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 1.71 (m, 8H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	706.2

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
234	4-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-4-oxo-butanamida	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.95 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.75 - 4.67 (m, 4H), 4.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.33 (m, 16H), 2.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).	707.18
235	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(2,2-difluorociclopropil) metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.13 - 1.78 (m, 6H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	712.18
236	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-pirazin-2-il-metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	714.16
237	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(2-metilpirazol-3-il)metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 6.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 4H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	716.18

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
238	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(1-metilpirazol-3-il)metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.67 (brs, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 5H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 4H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	716.21
239	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(6-metil-2-piridilo)metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 - 7.83 (m, 3H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.71 (m, 8H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H).	727.2
240	1-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-3-pirazol-1-il-propan-1-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 4.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 4H).	730.22
241	1-[2-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-2-oxo-etil]pirrolidin-2-ona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.83 - 4.66 (m, 6H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.91 - 3.34 (m, 18H), 2.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.75 (s, 2H).	733.21
242	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(2S)-tetrahidrofurano-2-il]metanona	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 - 7.76 (m, 4H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.16 - 3.80 (m, 15H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.33 - 1.75 (m, 8H). Los protones C-1 de azúcar están bajo el pico del solvente.	706.2

Compuesto	Nombre IUPAC	RMN - ¹ H	LCMS m/z (M+H) ⁺
243	(5R)-5-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carbonil]pirrolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 - 7.89 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.73 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 3.97 - 3.34 (m, 16H), 2.38 - 1.67 (m, 8H).	719.2
244	(5S)-5-[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-carbonil]pirrolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-d6) 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02 - 4.89 (m, 2H), 4.83 - 4.56 (m, 7H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 3.98 - 3.35 (m, 16H), 2.16 - 1.61 (m, 8H).	719.2
245	[2,7-bis[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) tetrahidropiran-2-il]etinil]espiro[fluoren-9,4'-piperidin]-1'-il]-(1-metilpirazol-4-il)metanona	(400 MHz, CD3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 5H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 4H).	716.21

Calorimetría de barrido diferencial del compuesto 162

5 La calorimetría de barrido diferencial del compuesto 162 forma cristalina A puede medirse utilizando el Instrumento TA DSC Q200 (Activo V012390). Una muestra (1.02 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado con pequeños orificios y calentado desde temperatura ambiente a 350°C a 10°C/min. El resultado DSC representado en la figura 1 muestra un pico endotérmico, uno a 258°C (temperatura de inicio de 254°C, entalpía 50.7 J/g).

10 XRPD del compuesto 162

15 El XRPD puede registrarse a temperatura ambiente en modo de reflexión utilizando el sistema Bruker D8 Discover (Etiqueta de activo V012842) equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos X opera a una tensión de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra en polvo se colocó en una oblea con fondo cero de Si. Se registraron dos marcos con un tiempo de exposición de 120 s cada uno. Los datos posteriormente se integraron sobre el intervalo de 3°-41° 2-theta con un tamaño de escalón de 0.02° y fusionaron en un patrón continuo. La figura 3 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra. Picos XRPD representativos del compuesto 162:

Pico (2-Theta)	Intensidad
16.86	66.6
17.51	99.6
18.07	66.9
20.44	67.4
20.82	62.8
21.97	69.2
22.37	89.1
24.41	63
25.07	67.6
26.0	66.7
26.87	62.8
31.89	59.1

Termoanálisis del compuesto 202

- 5 Se realizó un termoanálisis gravimétrico del compuesto 202 para determinar el porcentaje de pérdida de peso como una función del tiempo utilizando el instrumento TA TGA Q500 (Activo V014840). Una muestra (1.29 mg) se agregó a un recipiente de aluminio pretarado y calentado desde temperatura ambiente a 350°C a 10°C/min. La pérdida de peso de aproximadamente 2.2% se observó después del calentamiento a 130°C con degradación observada a >250° C. El resultado TGA se muestra en la figura 5.

10

XRPD del compuesto 202

- 15 El XRPD del compuesto 202 se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión utilizando el sistema Bruker D8 Discovery (Etiqueta de activo V012842) equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos X funciona a una tensión de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra en polvo se colocó en una oblea con fondo cero de Si. Se registraron dos marcos con un tiempo de exposición de 120 s cada. Los datos se integraron posteriormente sobre un intervalo de 3.5°-39° 2-theta con un tamaño de escalón de 0.02° y fusionaron en un patrón continuo. La figura 4 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra.

20

Picos XRPD representativos del compuesto 202

Pico (2-Theta)	Intensidad
7.42	38
9.39	65.8
14.29	91.6
14.9	100
16.24	78.7

Calorimetría de barrido diferencial del compuesto 202

25

- 30 La calorimetría de barrido diferencial del compuesto 202 forma cristalina A puede medirse utilizando el instrumento TA DSC Q2000 (Activo V012390). Una muestra (1.94 mg) se pesó en un recipiente de aluminio hermético preperforado con pequeños orificios y se desarrolla con una amplitud de modulación de +/- 1°C/min utilizando un intervalo de pendiente de 3°C/min a 300°C. El resultado DSC representado en la figura 3 muestra que existe una transición de vidrio observada de aproximadamente 143°C seguida por un pico endotérmico de fusión a 242°C (temperatura de inicio de 239.7°C, entalpía 17.3 J/g).

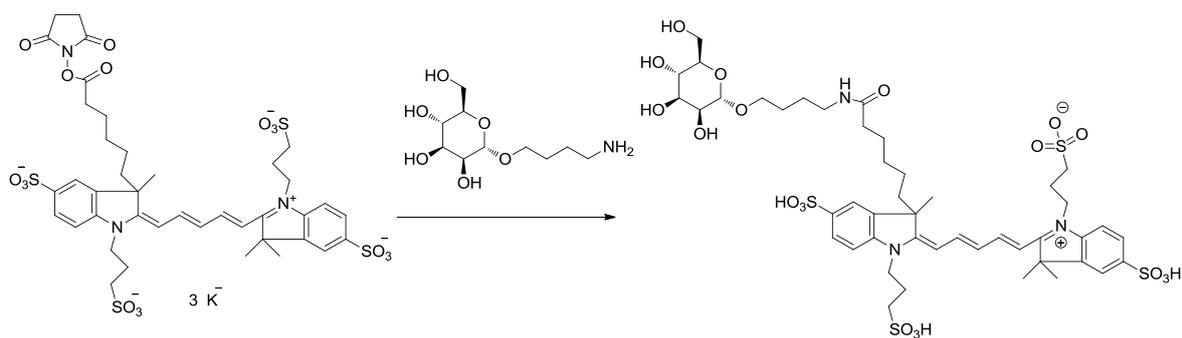
Ensayo de unión competitivo

- 35 Los primeros 177 aminoácidos de la proteína FimH se expresaron como una proteína de fusión con trombina en un plásmido pET21b en bacteria. Esta secuencia proteica FimH contiene el dominio de reconocimiento de carbohidrato (CRD) y deberá denominarse FimH-CRD. Después de la expresión bacteriana de la proteína, la proteína FimH-CRD se purificó a homogeneidad, y la etiqueta de trombina se eliminó por escisión con proteasa. Un ensayo de unión competitivo por polarización de fluorescencia se llevó a cabo utilizando 5 nM de la sonda de manosida Alexa 647 y 60 nM de FimH-CRD. Las muestras se ensayaron en una placa de titulación de 384 pocillos de bajo volumen a un volumen final de 20 µl. Las condiciones del regulador de pH de ensayo final son las siguientes, 50 mM de Tris-Cl, pH 7.0, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 5 mM de α-mercaptoetanol, 0.05% de BSA y 2.5% de DMSO. Se realizaron dos ensayos para FimH, denominados ensayo 1 o ensayo 2. Las condiciones de los ensayos son las mismas para ambos ensayos, excepto lo siguiente: el ensayo 1 presenta compuestos preparados por dilución manual en un factor de dilución serial con respuesta a dosis de 12 puntos, mientras el ensayo 2 presenta compuestos preparados por un sistema robótico también a través del factor de

45

dilución serial (respuesta a dosis de 12 puntos) e inicialmente preparados por duplicado en placas de fondo redondo de polipropileno de 384 pocillos Corning. Las placas del ensayo 2 presentan un compuesto que después se congeló y debe descongelarse antes de uso. Inicialmente la sonda Alexa 647 y FimH-CRD se agregaron al regulador del pH del ensayo y después 0.5 µl del compuesto de prueba (ensayo 1 o 2) entre 0.4 nM a 75 µM de concentración final se agregaron (titulación de 12 puntos con dilución serial triple). Los pocillos de control para la sonda de Alexa 647 se prepararon con las mismas condiciones, excepto por la adición de la proteína FimH-CRD. Las placas después se incubaron durante 5 h a temperatura ambiente en la oscuridad y bajo condiciones de humedad para prevenir el secado. Las placas se leyeron utilizando el lector de placas en multimodo SpectraMax Paradigm y el cartucho de detección de polarización fluorescente apropiado (Alexa-647).

La sonda Alexa 647 manosida se preparó utilizando el procedimiento similar del que se informa para FAM manosida (Han, Z. et. al., 2010, J. Med. Chem., 53, 4779) y como se describe en el siguiente esquema de reacción.



Alexa647 manosida

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-dieniliden]-3-[6-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi-6-oxo-hexil]-3-metil-1-(3-sulfonatopropil)indolin-5-sulfonato (ión de potasio (3)) (4.9 mg, 0.0044 mmol) en DMF (44 µl) se agregó Et₃N (5.4 mg, 7.0 µl, 0.053 mmol) a RT. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, concentró, disolvió en agua y purificó en un cartucho de gel de sílice 12 g C-18 en un sistema Isolera utilizando acetonitrilo en agua (0 a 40%, 10 CV) y seguido por liofilización para proporcionar la sonda de Alexa 647 manosida (3.3 mg, 34%) como un sólido azul oscuro.

Los valores K_d de los compuestos se determinan de las curvas de dosis-respuesta utilizando doce concentraciones por compuesto por duplicado. Las curvas se adaptan a puntos de datos utilizando el análisis de desplazamiento competitivo de polarización fluorescente, y los K_d se interpolan de las curvas resultantes utilizando el software GraphPad Prism, versión 50.4 (GraphPad software Inc., San Diego, CA, EUA). La tabla 1 siguiente muestra los valores K_d obtenidos a través de ambos, el ensayo 1 y el ensayo 2.

Tabla 1.

Compuesto No.	Ensayo 1 K _d (uM)	Ensayo 2 K _d (uM)
1	<0.005, 0.008, <0.005	0.013, 0.008
2	0.125, 0.062	NT
3	0.051, 0.04	NT
4	0.068, 0.096	NT
5	<0.005, <0.005	0.049, <0.005, <0.005
6	<0.005, <0.005	<0.005, 0.023
7	0.017, 0.011	NT
8	0.016, 0.019	NT
9	0.007, 0.012	0.024
10	0.009, 0.015	NT
11	<0.005, 0.011	0.016
12	0.014, 0.018	NT
13	0.017, 0.012	NT

ES 2 685 975 T3

Compuesto No.	Ensayo 1 K _d (uM)	Ensayo 2 K _d (uM)
14	0.011, 0.013	0.043, 0.006, 0.014
15	0.011, 0.015	NT
16	<0.005, 0.006	0.026, <0.005, 0.009
17	<0.005, 0.006	NT
18	1.062, 1.025	NT
19	0.006, <0.005	NT
20	0.058, 0.096	NT
21	<0.005, <0.005, 0.009	NT
22	<0.005, 0.012	0.014, <0.005, 0.011
23	0.009, 0.012	0.025, <0.005, 0.014
24	<0.005, <0.005	NT
25	<0.005, <0.005	0.021, 0.01, 0.012
26	<0.005, <0.005	NT
27	<0.005, <0.005	NT
28	<0.005, <0.005	NT
29	0.006, 0.008	NT
30	0.007, <0.005	NT
31	<0.005, <0.005	NT
32	<0.005, <0.005	NT
33	<0.005, <0.005	NT
34	<0.005, 0.006	NT
35	<0.005, 12.357, 0.007	NT
36	0.006, 0.014, <0.005	NT
37	0.007, 0.007	0.018, <0.005, 0.012
38	<0.005, <0.005	<0.005, <0.005, 0.021
39	0.029, 0.046	NT
40	<0.005, 0.018	0.008, 0.01
41	<0.005, <0.005	<0.005, <0.005
42	0.114, 0.377	0.14, 0.145
43	0.02, 0.027	NT
44	<0.005, <0.005	0.006
45	NT	0.707, 0.576, 0.558, 0.591
46	NT	0.011, 0.009, 0.016, 0.014
47	NT	0.044, 0.037, 0.051, 0.036
48	NT	0.079, 0.05, 0.063
49	NT	0.149, 0.087
50	NT	0.009, <0.005, <0.005
51	NT	0.015, <0.005
52	NT	<0.005, <0.005
53	NT	<0.005, <0.005
54	NT	0.016, 0.03
55	NT	<0.005, 0.005
56	NT	<0.005, <0.005

ES 2 685 975 T3

Compuesto No.	Ensayo 1 K _d (uM)	Ensayo 2 K _d (uM)
57	NT	<0.005, <0.005
58	NT	<0.005, <0.005
59	NT	<0.005, <0.005
60	NT	<0.005, <0.005

* NT significa que el compuesto no se ensayó.

Ensayo de unión bacteriano

5 El propósito del ensayo de unión bacteriano (BBA) es determinar la actividad inhibidora de los antagonistas FimH selectivos en la cepa bacteriana LF82 que se una a la glicoproteína BSA-(Manosa)₃.

A continuación se presenta una lista de los materiales utilizados para el funcionamiento de BBA que se describen a continuación.

- 10 1. Caldo LB: Proveedor: Gibco, #10855
2. D-PBS: Proveedor: Wisent, #311-425-CL
- 15 3. Placas de agar LB
4. Placa negra de 96 pocillos (alta unión): Proveedor: Costar, #3925
5. Películas de sellado adhesivas TopSeal™-A; Proveedor PerkinElmer, #6005185
- 20 6. Regulador de pH de carbonato-bicarbonato pH 9.6 comprimidos, Proveedor: Medicago, #09-8922-24
7. Agua, Proveedor: Gibco, #15230-162
8. Albúmina de suero de bovino (BSA): Proveedor: Sigma, #A-7888
- 25 9. (Man)₃-BSA (α1-3, α1-6 Manotriosa-BSA, 1mg), V-Labs, #NGP1336, lot# HGDX37-169-1
10. Tween 20: Proveedor: Sigma, #P9416
- 30 11. Sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo: Proveedor: Promega, #E2610
12. Cepa CLF82/Luciferasa: Habilidad invasiva de una cepa de Escherichia coli aislada de la mucosa del íleo 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

35 Las soluciones y reguladores de pH utilizados para el funcionamiento de BBA se describen a continuación:

1. 0.04M de regulador de pH de carbonato-bicarbonato (regulador de pH de revestimiento)
- 40 2. 40 µg/ml de BSA-(Man)₃: Disolver 1 mg de (Man)₃-BSA en 25 ml de agua.
3. 4000 µg/ml de BSA
- 45 4. 40 µg/ml de BSA
5. 1 µg/ml de BSA-(Man)₃: 150 µl de 40 µg/ml de BSA-(Man)₃ + 5.85 ml de 40 µg/ml de BSA
6. 0.5 µg/ml de BSA-(Man)₃ en 0.02M de regulador de pH de carbonato-bicarbonato.
- 50 7. 20 µg/ml de BSA en 0.02M de regulador de pH de amortiguador carbonato-bicarbonato.
8. Regulador de pH de bloqueo (2% de BSA/DPBS): 1 g de BSA en 50 ml de D-PBS
- 55 9. 2X de regulador de pH de unión (0.2% de BSA/D-PBS): 5 ml de regulador de pH de bloqueo + 45 ml de D-PBS.

10. Regulador de pH de lavado (D-PBS/0.01% de Tween 20): 10 µl de Tween 20 en 100 ml de D-PBS.

11. 1X de sustrato de luciferasa Bright-Glo: Diluir 1:1 del sistema de ensayo de Luciferasa Bright-Glo con D-PBS.

5

El protocolo experimental para el funcionamiento de BBA se describe a continuación.

10

Cultivo nocturno de la cepa LF82/Luciferasa: En dos tubos Falcon de 50 ml, agregar 20 ml de LB + 20 µl de 50 mg/ml Kanamicina e inocular con un ciclo de las reservas de glicerol de la cepa LF82/Luciferasa. Incubar durante la noche a 37°C sin agitación.

15

Placas de 96 pocillos cubiertas con glicoproteína: Agregar 100 µl/cavidad de 0.5-2 µg/ml de BSA-(Man)₃. Se usaron 20 µg/ml de BSA como el fondo de control. Sellar la placa utilizando una película de sellado de adhesina e incubar durante la noche a temperatura ambiente. Lavar la placa de 96 pocillos tres veces con 150 µl/cavidad de D-PBS, agregar 170 µl/cavidad de solución de bloqueo e incubar 45 min (mínimo) a temperatura ambiente.

20

Preparación de la suspensión bacteriana: Mezclar dos tubos de cultivo (40 ml) y realizar una dilución de 1:10 en LB (900 µl LB + 100 µl de cultivo). Medir la densidad óptica (OD) de los cultivos bacterianos. OD₁ ~65x10⁸ células/ml. Centrifugar el cultivo LF82 durante 20 min a 3500 rpm a temperatura ambiente. Volver a suspender el granulado en D-PBS y centrifugar de nuevo durante 20 min a 3500 rpm. Volver a suspender el granulado en D-PBS para obtener una concentración bacteriana de 2 x 10⁹ bacteria /ml. Diluir 1/10 en D-PBS para obtener una concentración bacteriana final de 2 X 10⁸ bacteria /ml (= 107 bacteria / 50 µl). Realizar diluciones seriales de 1/10 en LB de cada suspensión bacteriana, plaquear 10 µl de las diluciones en placas de agar LB (diluciones finales de 10⁻⁷) e incubar durante la noche a 37°C y contar las CFU para determinar la densidad bacteriana actual en el ensayo.

25

30

Ensayo de unión bacteriano: Agregar 147 µl 2X de regulador de pH de unión a la placa del compuesto (conteniendo 3 µl del compuesto). Después de realizar la etapa de bloqueo (al menos 45 min), lavar las placas tres veces con 200 µl/cavidad de D-PBS. Con una pipeta manual multicanal de 100 µl, agregar 50 µl/cavidad del compuesto diluido en 2X de regulador de pH de unión. Con una pipeta manual multicanal de 100 µl, agregar 50 µl/cavidad de la suspensión bacteriana. Agitar a baja velocidad durante 1 min e incubar 40-75 min a temperatura ambiente. Lavar 5 veces con 150 µl/cavidad de regulador de pH de lavado y después una vez con D-PBS. Agregar 100 µl/cavidad de sustrato 1X Bright-Glo Luciferasa. Leer la luminiscencia utilizando el lector de placa Analyst HT o el lector de placa Trilux 1450 microbeta.

35

La tabla 2 siguiente proporciona los datos IC₅₀ para los compuestos 1-245 en el ensayo de unión bacteriano.

Tabla 2: Ensayo de Unión Bacteriano

Compuesto	Ensayo de unión bacteriano IC ₅₀ (µM)
1	5.267
2	4.95
3	NT
4	NT
5	0.58
6	0.095
7	NT
8	NT
9	NT
10	NT
11	NT
12	NT
13	NT
14	4.10
15	NT
16	1.51
17	NT
18	NT
19	0.43
20	NT
21	NT
22	1.60
23	5.80
24	0.65

ES 2 685 975 T3

Compuesto	Ensayo de unión bacteriano IC ₅₀ (μM)
25	1.40
26	0.85
27	0.80
28	0.77
29	1.30
30	0.30
31	NT
32	0.34
33	0.39
34	NT
35	NT
36	NT
37	1.65
38	0.41
39	NT
40	0.043
41	0.55
42	NT
43	NT
44	0.48
45	NT
46	NT
47	NT
48	NT
49	NT
50	0.95
51	0.83
52	0.66
53	0.055
54	1.15
55	0.21
56	0.020
57	0.027
58	0.017
59	0.0082
60	0.013
62	0.067
63	0.112
64	0.015
65	0.055
66	0.034
67	0.040
68	0.0077
69	0.066
70	0.015
71	0.028
72	0.018
73	0.021
74	0.0081
75	0.076
76	0.046
77	0.0040
78	0.063
79	0.037
80	0.011
81	0.009
82	0.018
83	0.0038
84	0.315
85	0.16
86	0.022

ES 2 685 975 T3

Compuesto	Ensayo de unión bacteriano IC ₅₀ (μM)
87	0.017
88	0.132
89	0.082
90	0.036
91	0.058
92	0.036
93	0.088
94	0.020
95	0.038
96	0.066
97	0.024
98	0.012
99	0.145
100	0.028
101	0.021
102	0.024
103	0.0074
104	0.034
105	0.046
106	0.0079
107	0.013
108	0.028
109	0.020
110	0.00089
111	0.0021
112	0.017
113	0.0055
114	0.0012
115	0.0039
116	0.0081
117	0.023
118	0.022
119	0.014
120	0.0012
121	0.012
122	0.029
123	0.041
124	0.027
125	0.054
126	0.124
127	0.043
128	0.022
129	1.245
130	0.067
131	0.128
132	0.052
133	0.028
134	0.044
135	0.58
136	0.145
137	0.70
138	0.031
139	0.046
140	0.353
141	0.34
142	0.091
143	0.24
144	0.235
145	0.43
146	0.165
147	0.134

ES 2 685 975 T3

Compuesto	Ensayo de unión bacteriano IC ₅₀ (µM)
148	0.13
149	0.027
150	0.071
151	0.185
152	0.031
153	0.092
154	0.044
155	0.022
156	0.018
157	0.010
158	0.011
159	0.046
160	0.017
161	0.012
162	0.00011
163	0.018
164	0.035
165	0.0024
166	0.003
167	0.016
168	0.0031
169	0.00066
170	0.0075
171	0.013
172	0.188
173	0.0093
174	0.0047
175	0.0065
176	0.010
177	0.00066
178	0.0031
179	0.0071
180	0.0055
181	0.010
182	0.0014
183	0.00076
184	0.00083
185	0.0011
186	0.00028
187	0.0010
188	0.0043
189	0.0078
190	0.0011
191	0.00036
192	0.0032
193	0.00027
194	0.00027
195	0.018
196	0.028
197	0.00083
198	0.024
199	0.00021
200	0.00005
201	0.026
202	0.00007
203	0.00004
204	0.00080
205	0.00039
206	0.00008
207	0.00005
208	0.00003

Compuesto	Ensayo de unión bacteriano IC ₅₀ (µM)
209	0.00007
210	0.00016
211	0.0022
212	0.0049
213	0.0037
214	0.00045
215	0.0050
216	0.0099
217	0.020
218	0.00009
219	0.0038
220	0.00003
221	0.00004
222	0.00008
223	0.00006
224	0.00008
225	0.0012
226	0.00006
227	0.00006
228	0.00044
229	0.00035
230	0.00016
231	0.00008
232	0.00004
233	0.00005
234	0.00004
235	0.00003
236	0.00050
237	0.00022
238	0.00009
239	0.00035
240	0.00005
241	0.00003
242	0.00018
243	0.00022
244	0.00024
245	0.00014

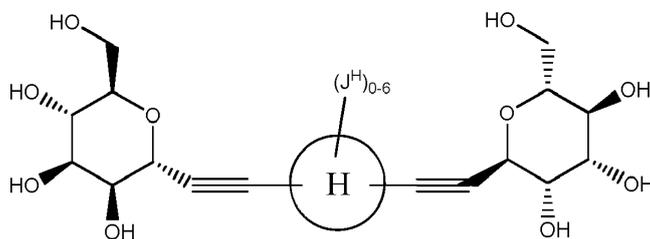
Modelo de ratón de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD):

5 Puede usarse el modelo de ratón CEACAM6 humanizado transgénico para ensayar los compuestos de la invención (Carvalho FA et al. (2009) J Exp Med. Sep 28; 206(10):2179-89). Los ratones CEACAM6 humanizados transgénicos se infectaron como se describe en Carvalho et al. Los ratones infectados después pueden tratarse con los compuestos de la presente invención.

10 A pesar de que se describe un número de formas de realización de la presente invención, resulta evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos, métodos y procedimientos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención ser definirá por las reivindicaciones adjuntas en detrimento de las formas de realización específicas que han sido representadas a título de ejemplo en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula ID, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



ID

en el que el anillo H es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que presenta opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; o un anillo aromático bicíclico de 8-12 miembros que presenta opcionalmente 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; o un anillo aromático tricíclico de 10-14 miembros que presenta opcionalmente 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre,

J^H es halógeno, -CN, -NO₂, X^J, Q^J, o X^J-Q^J

o dos J^H , grupos unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente -C=N-OH, -C(O)-, o anillo HH;

el anillo HH es un anillo monocíclico saturado de 3-8 miembros que presenta 0-2 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; sustituido opcionalmente con 1-4 casos de J^{HH} ;

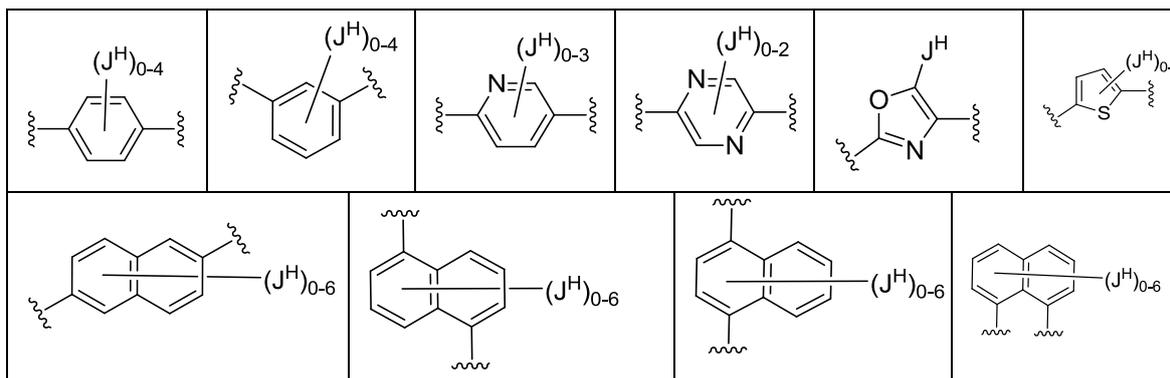
J^{HH} es halo, CN, oxo, X^J, Q^J, o X^J-Q^J;

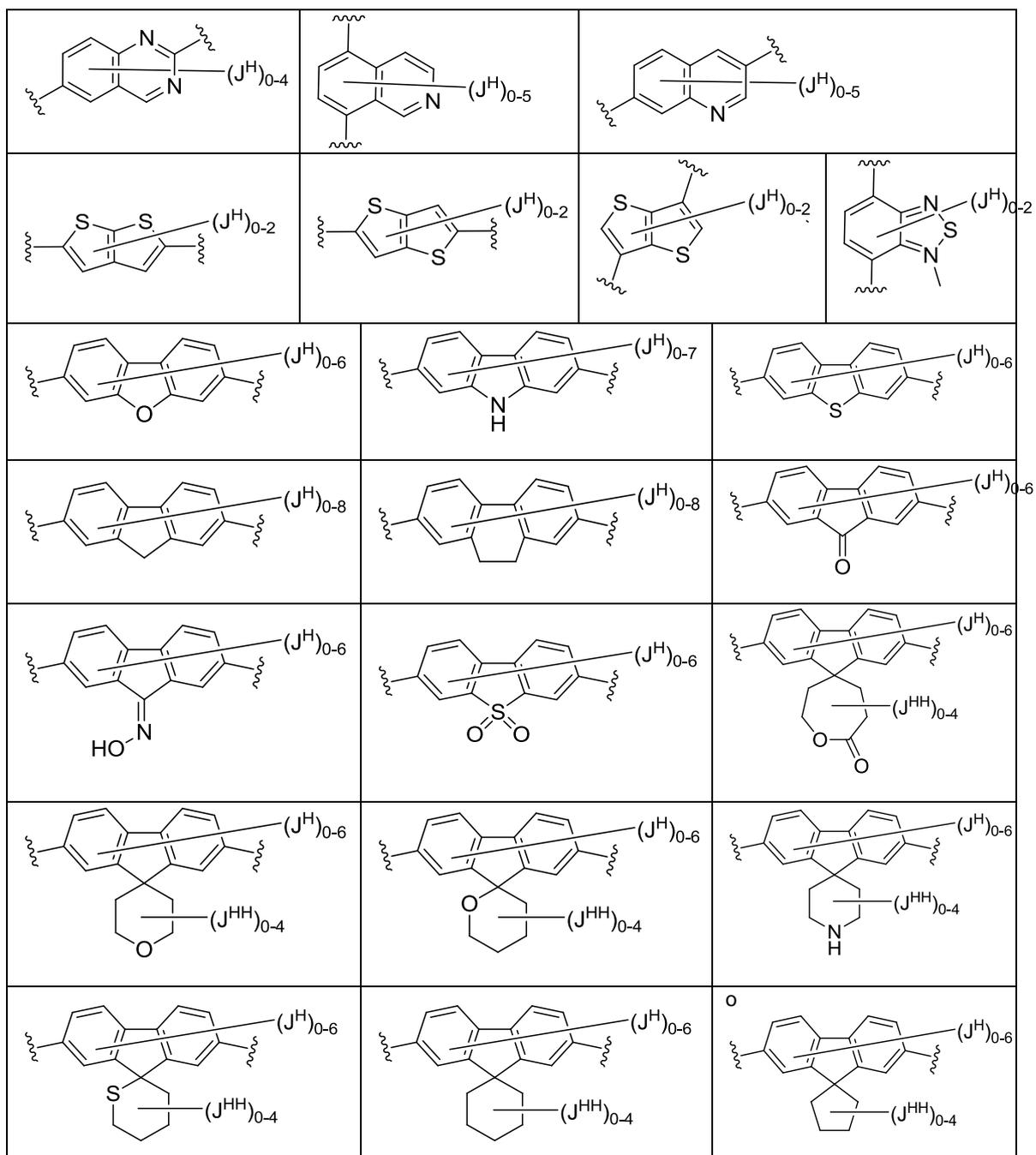
X^J es un alifático de C₁-C₁₀, en el que hasta 4 unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ se sustituyen opcionalmente con -O-, -NH, N(alifático de C₁-C₆), -S-, -C(O)-, -C(=NOH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, P, o P(O); X^J se sustituye opcionalmente con 0-6 casos de halo, OH, o alquilo de C₁₋₄; o se sustituye opcionalmente con 0-1 casos de CN;

Q^J es un anillo de 3-7 miembros saturado, completamente insaturado, parcialmente insaturado o aromático monocíclico que presenta opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; o un anillo de 8-12 miembros saturado, completamente insaturado, parcialmente insaturado o aromático que presenta opcionalmente 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno, o azufre; en el que cada Q^J se sustituye opcionalmente con 1-6 casos de halo, oxo, CN, o alquilo de C₁₋₆, en el que hasta 2 unidades de metileno de dicho alquilo de C₁₋₆ se sustituyen opcionalmente con -O-, -NH, N(alifático de C₁-C₆), -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo H es fenilo, naftilo, tienilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, tieniltiofenilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzotiadiazolilo, o fluorenilo opcionalmente sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo H, junto con J^H y J^{HH} , es seleccionado de entre los siguientes:





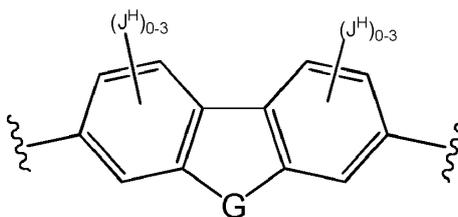
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que J^H es halógeno, oxo, CN, X^J , Q^J , o X^J-Q^J ; en el que

5 X^J es alifático de C_1-C_{10} , en el que hasta 4 unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C_1-C_6), -S-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-;

Q^J es fenilo; y

10 J^H está opcionalmente sustituido con 0-3 casos de halo o 0-1 casos de CN.

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



en el que G es O, S, S(O), S(O)₂, CF₂, C(J^{H1})(J^{H2}), -C(J^{H3})₂-C(J^{H4})₂-, o N(J^{H5});

5 J^{H1} es H, OH, o alquilo de C₁₋₆ en el que hasta 2 unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH-, -NH(alifático de C₁-C₆)-, -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-; J^{H1} está opcional e independientemente sustituido con 1-3 casos de OH;

10 J^{H2} es H, X^{JH}, Q^{JH}, o X^{JH}-Q^{JH}; J^{H2} está opcionalmente sustituido con 1-3 casos de OH;

X^{JH} es alquilo de C₁₋₆ en el que hasta 3 unidades de metileno de alquilo de C₁₋₆ están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C₁-C₆), -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

15 Q^{JH} es cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, o un heterociclilo monocíclico de 5-7 miembros que presenta 1-3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

o J^{H1} y J^{H2}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=N-OH, C=O, o el anillo HH;

20 el anillo HH es un anillo monocíclico saturado de 5-7 miembros que presenta 0-2 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1-4 casos de J^{HH};

J^{HH} es halo, CN, X^J, Q^J, o X^J-Q^J;

25 J^{H5} es X^J, Q^J, o X^J-Q^J;

30 X^J es un alifático de C₁-C₁₀, en el que hasta 4 unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C₁-C₆), -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-; X^J está opcionalmente sustituido con 0-6 casos de halo o 0-1 casos de CN;

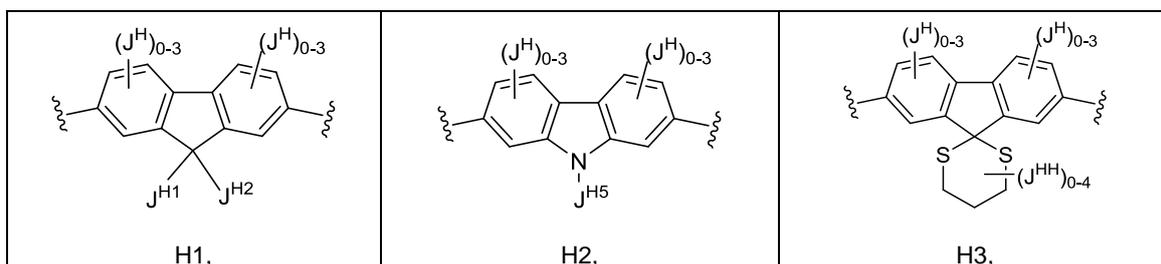
35 Q^J es un anillo de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o aromático monocíclico que presenta opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o aromático bicíclico que presenta opcionalmente 1-6 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada Q^J está opcionalmente sustituido con 1-6 casos de halógeno, oxo, CN, NO₂ o un alifático de C₁-C₆ en el que hasta 3 unidades de metileno del alifático de C₁-C₆ están opcionalmente reemplazadas con O, NR, S, o CO;

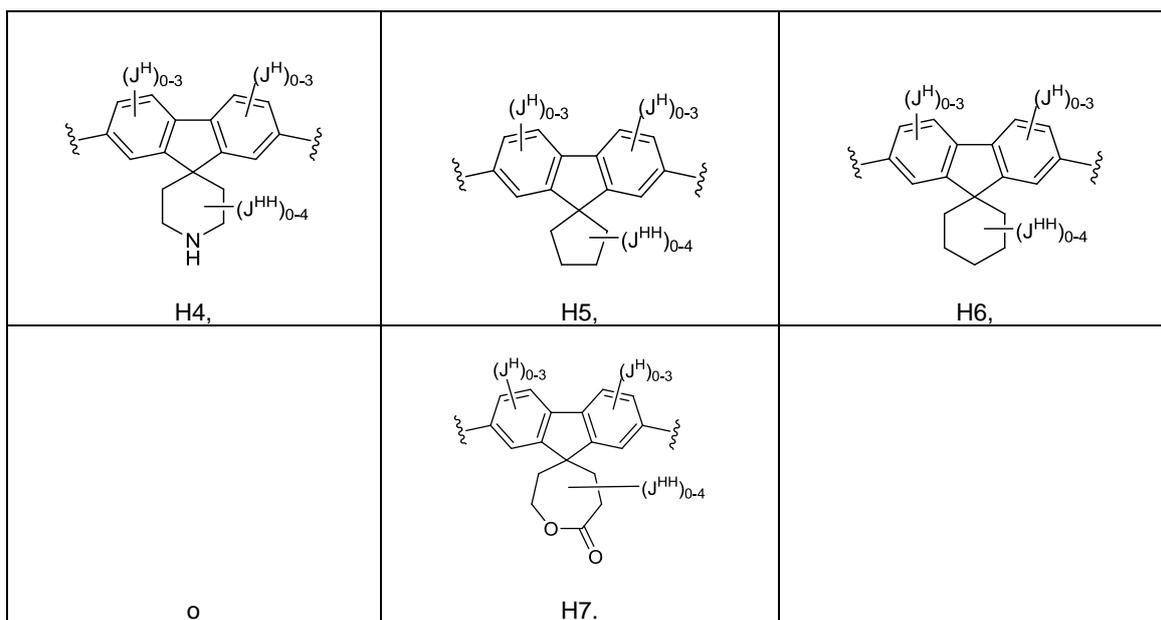
40 cada J^H, J^{H3}, y J^{H4} es independientemente H, halo, CN, o alifático de C₁-C₁₀, en el que hasta 3 unidades de metileno del alifático de C₁-C₁₀ están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C₁-C₆), S, -C(O)-, -S(O)-, o S(O)₂-; cada J^H, J^{H3}, y J^{H4} está independiente y opcionalmente sustituido con 0-2 casos de halo, OH, o alquilo de C₁₋₄ o con 1 caso de CN; y

R es H o alquilo de C₁₋₄.

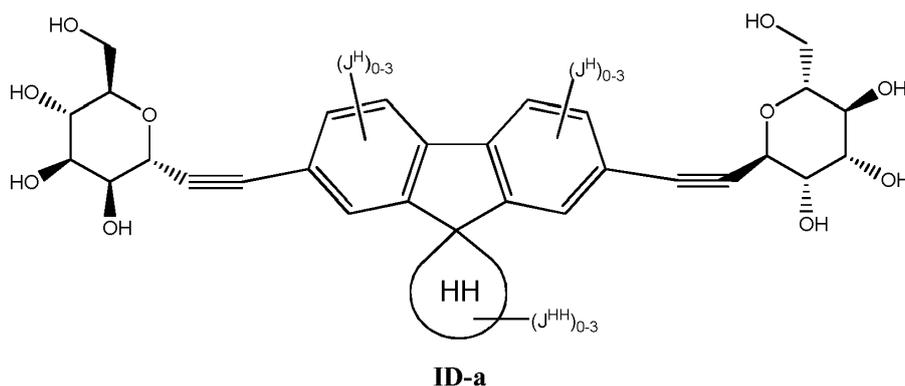
45 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el anillo HH es seleccionado de entre ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,3-ditianilo, o tetrahidropiraniilo.

50 7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el anillo H, junto con el anillo HH, es seleccionado de entre una de las fórmulas siguientes:





8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que el compuesto presenta la fórmula ID-a:



5

en el que

el anillo HH es un anillo monocíclico saturado de 5-7 miembros que presenta 0-2 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre;

10

J^{HH} es X^J , Q^J , o X^J-Q^J ;

X^J es un alifático de C_1-C_{10} , en el que hasta 4 unidades de metileno del alifático de C_1-C_{10} están opcionalmente reemplazadas con -O-, -NH, N(alifático de C_1-C_6), -S-, -C(O)-, -S(O)-, o -S(O)₂-; X^J está opcionalmente sustituido con 0-6 casos de halo o 0-1 casos de CN;

15

Q^J es un anillo de 3-7 miembros monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático que presenta opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada Q^J está opcionalmente sustituido con 1-6 casos de halógeno, CN, NO₂, o alifático de C_1-C_6 en el que hasta tres unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con O, NH, NH(alifático de C_1-C_6), S, C(O), S(O), o S(O)₂; y

20

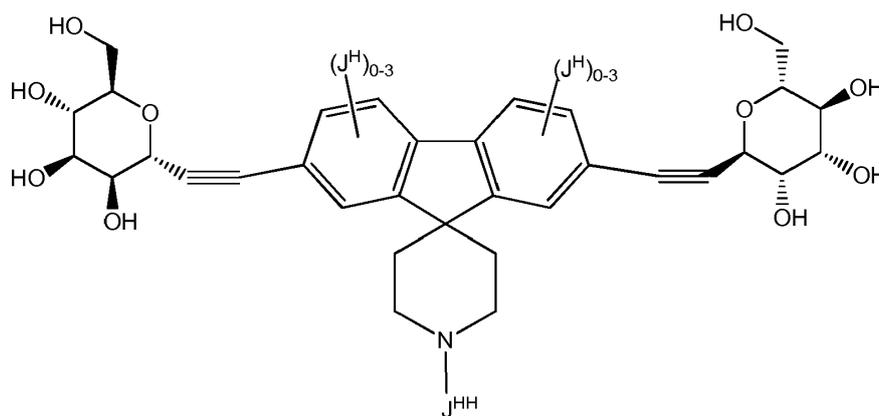
J^H es halógeno, CN, NO₂, o alifático de C_1-C_6 en el que hasta tres unidades de metileno están opcionalmente reemplazadas con O, NH, NH(alifático de C_1-C_6), S, C(O), S(O), o S(O)₂.

25

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el anillo HH es cicloptililo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, 1,3 ditiainilo, piperazinilo, piperidinilo, u oxepaniilo.

30

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto presenta la fórmula ID-b:



ID-b

en el que

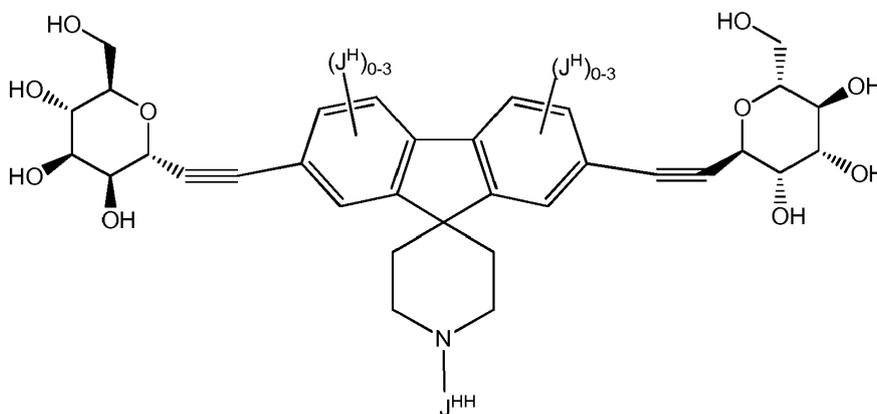
5 J^{HH} es H, X^J , Q^J , o X^J-Q^J ;

X^J es un alifático de C_1-C_4 , en el que hasta dos unidades de metileno del alifático de C_1-C_4 están opcionalmente reemplazadas con $-O-$, $-NH$, N (alifático de C_1-C_6), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

10 Q^J es un anillo de 3-6 miembros monocíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático que presenta opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que cada Q^J está opcionalmente sustituido con 1-3 casos de halógeno, CN, o alifático de C_1-C_6 en el que hasta dos unidades de metileno de dicho alifático de C_1-C_6 están opcionalmente reemplazadas con O, NH, NH(alifático de C_1-C_6), S, C(O), S(O), o $S(O)_2$; y

15 J^H es halógeno o alquilo de C_{1-4} .

11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto presenta la fórmula ID-b:



ID-b

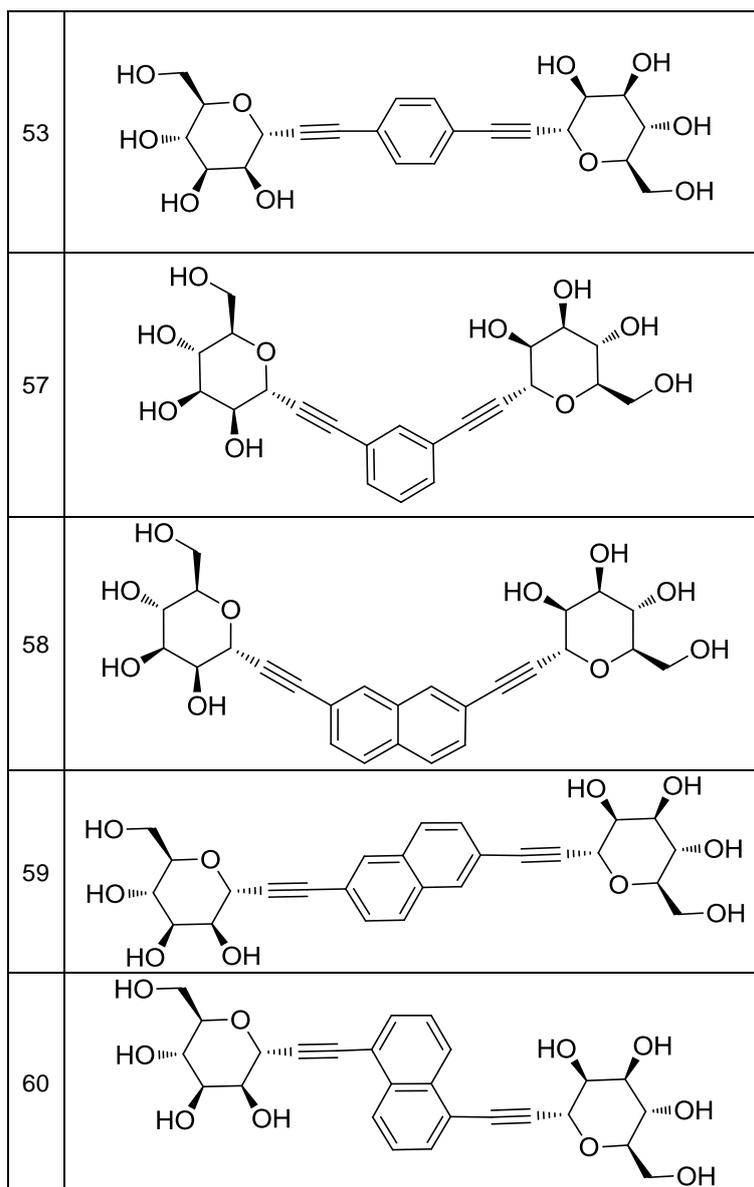
en el que

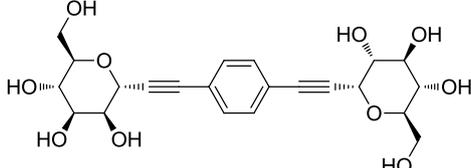
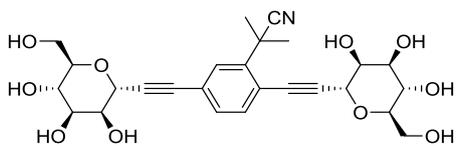
25 J^H es halógeno o alquilo de C_{1-4} y

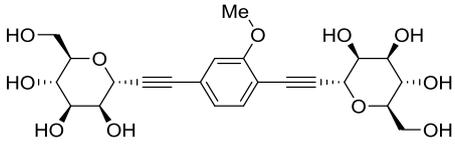
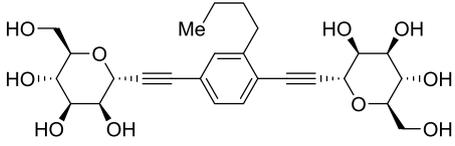
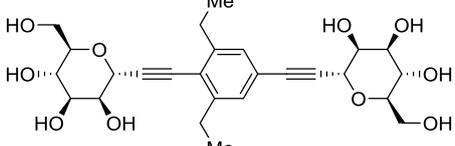
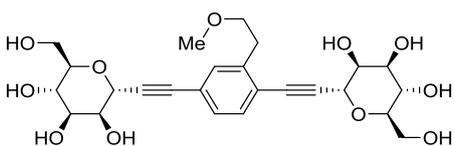
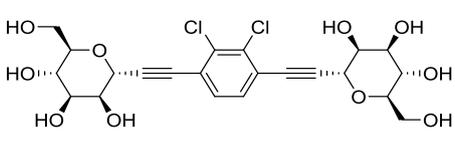
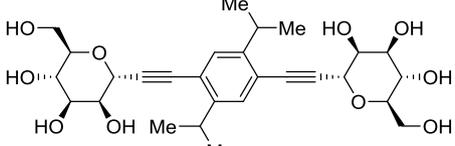
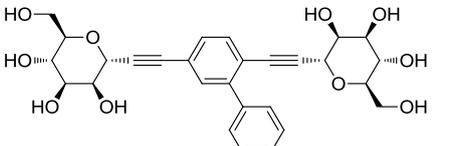
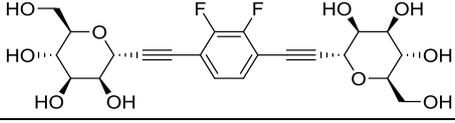
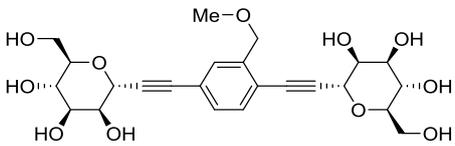
J^{HH} es H, C(O)(alquilo de C_{1-6}), C(O)O(alquilo de C_{1-6}), $S(O)_2$ (alquilo de C_{1-6}), C(O)(cicloalquilo de C_{3-6}), C(O)(heterociclilo de 3-6 miembros), C(O)(heteroarilo de 5-6 miembros), C(O)-(alquilo de C_{1-4})-(heteroarilo de 5-6 miembros), C(O)-(alquilo de C_{1-4})-(heterociclilo); en el que dicho heteroarilo o heterociclilo presenta 1-3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre; J^{HH} está opcionalmente sustituido con OH, O(alquilo de C_{1-6}), oxo, alquilo de C_{1-6} , CN, o halo.

30

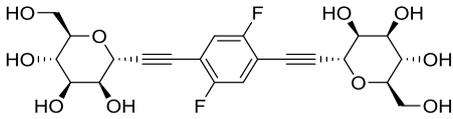
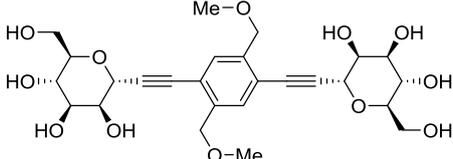
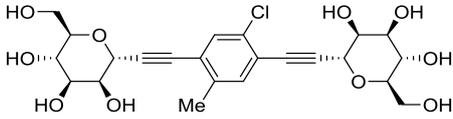
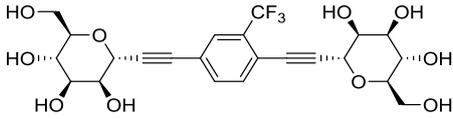
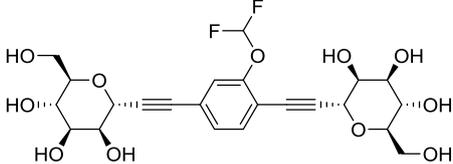
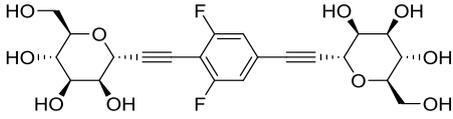
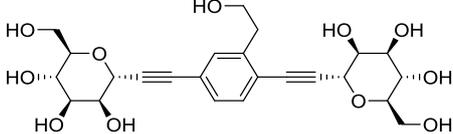
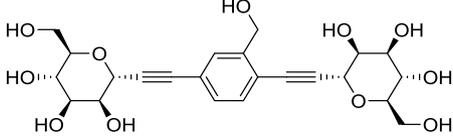
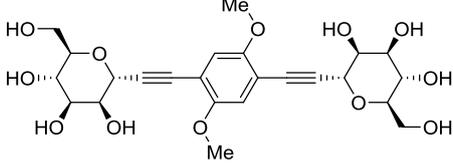
12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto presenta la fórmula ID-b:



#	Estructura
69	
70	

#	Estructura
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

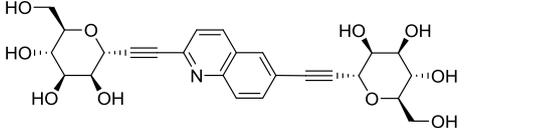
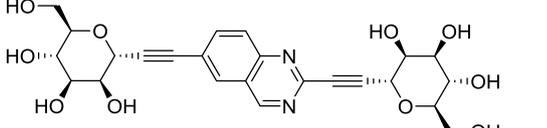
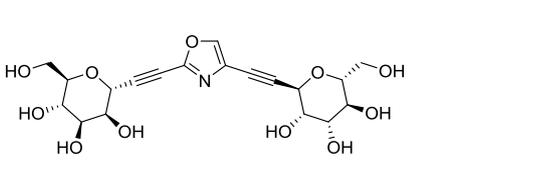
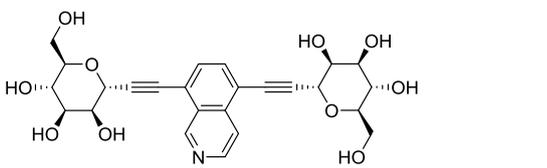
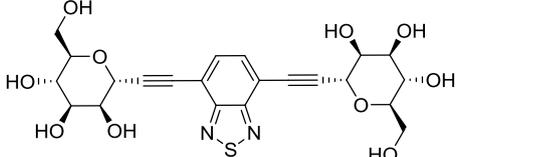
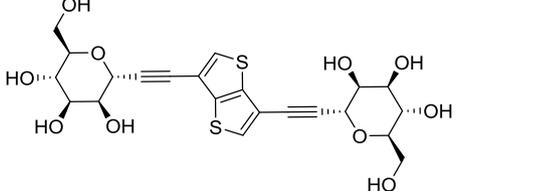
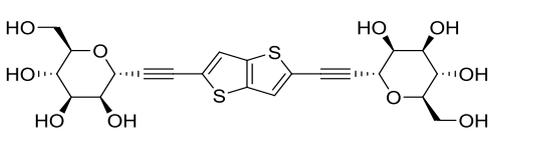
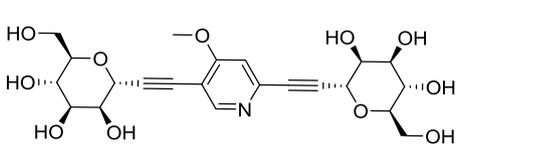
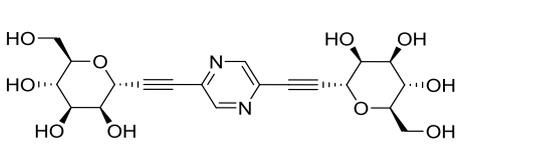
#	Estructura
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

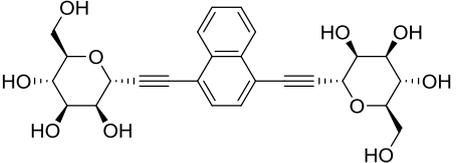
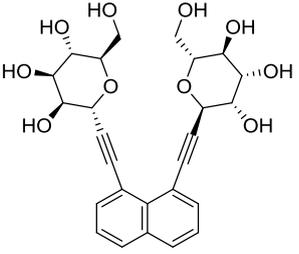
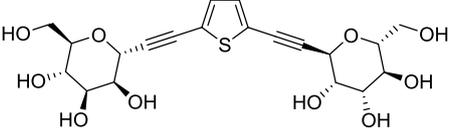
#	Estructura
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

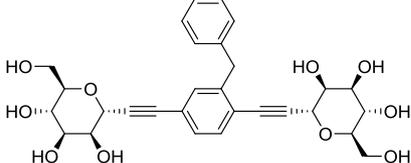
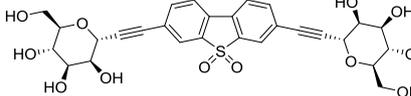
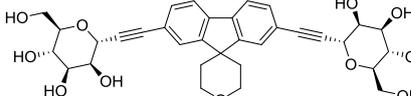
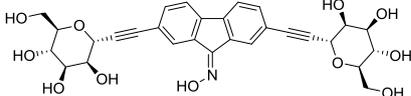
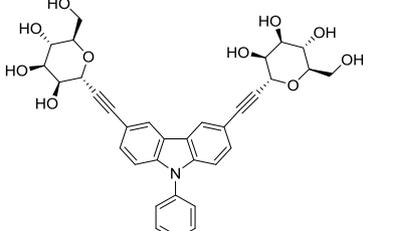
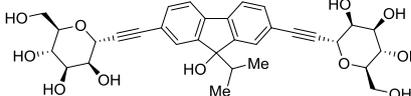
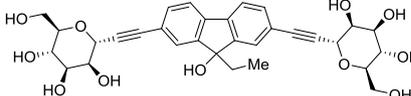
#	Estructura
97	<chem>Cc1cc(C)ccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
98	<chem>Cc1ccc(cc1)C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
99	<chem>Cc1c(C)cccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
100	<chem>Cc1cc(C)ccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
101	<chem>N#Cc1cccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
102	<chem>Clc1cccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
103	<chem>CC(C)c1cccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
104	<chem>Cc1cccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>
105	<chem>Fc1cccc1C#CC2OC(O)C(O)CO2</chem>

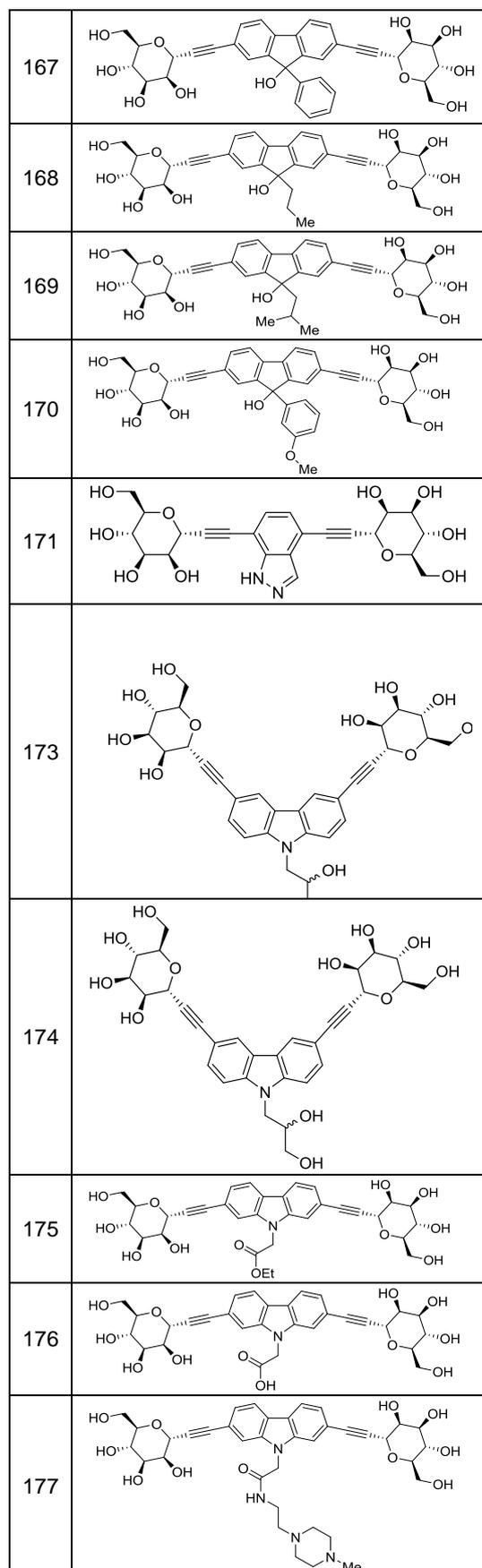
#	Estructura
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

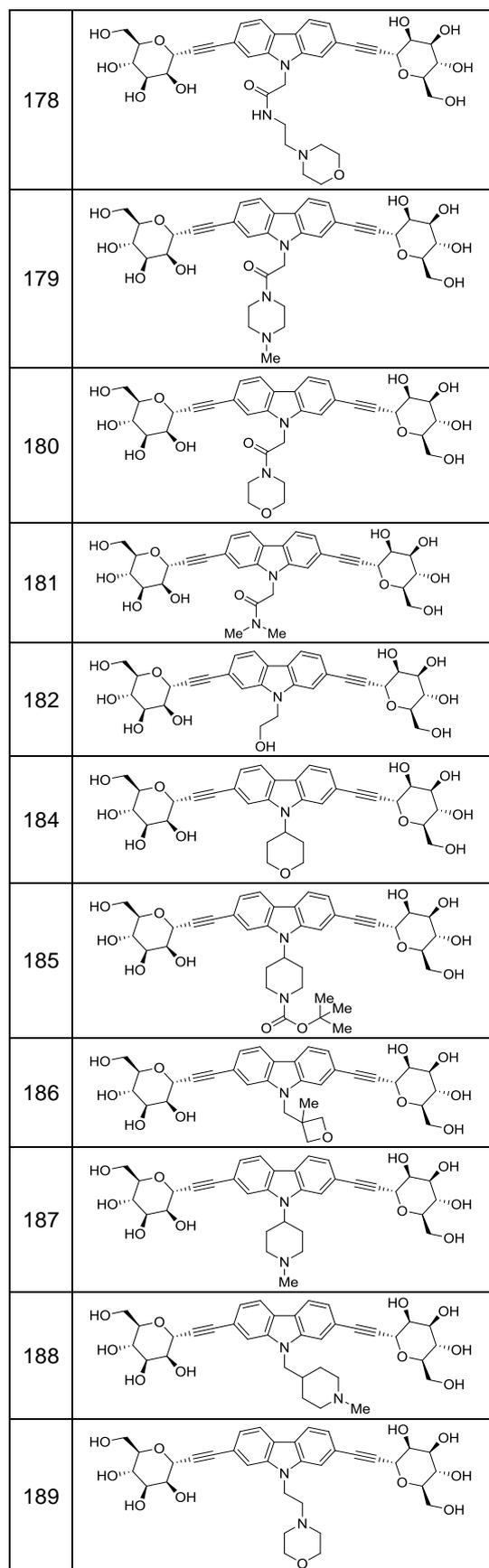
#	Estructura
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
123	
125	

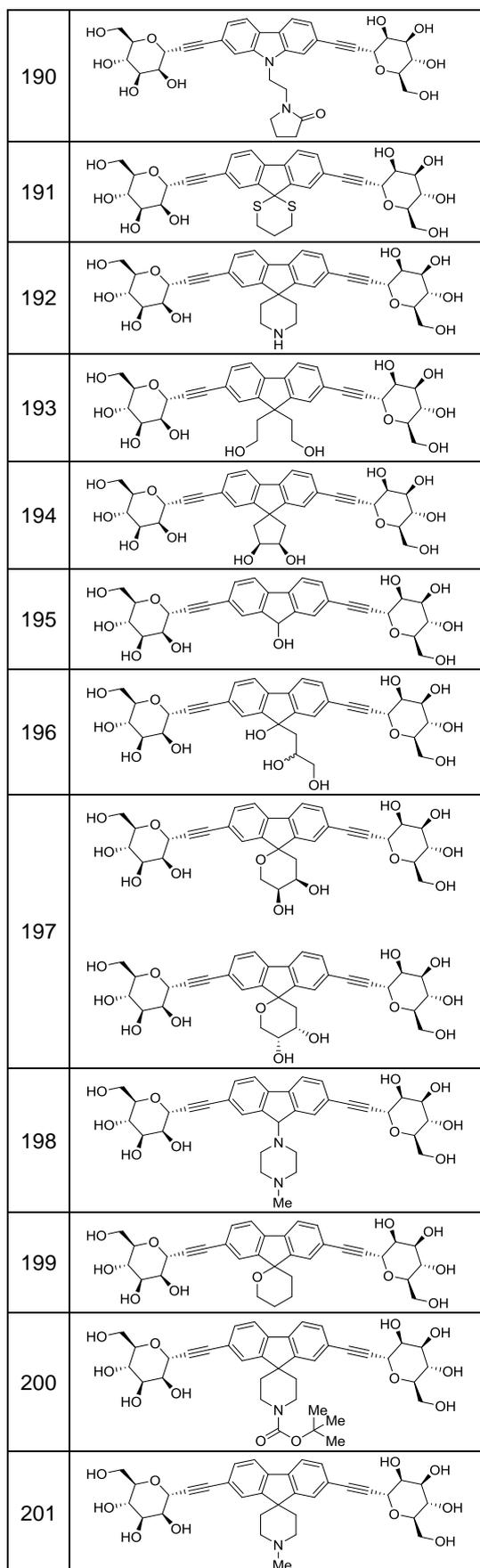
#	Estructura
126	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

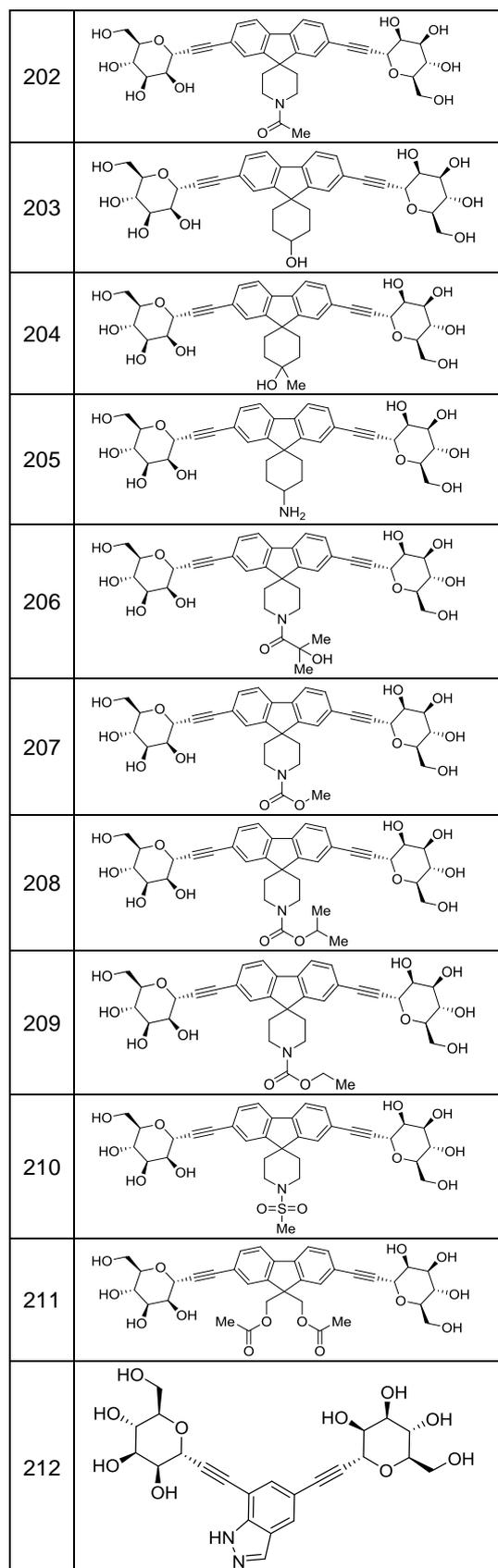
#	Estructura
136	
137	
138	

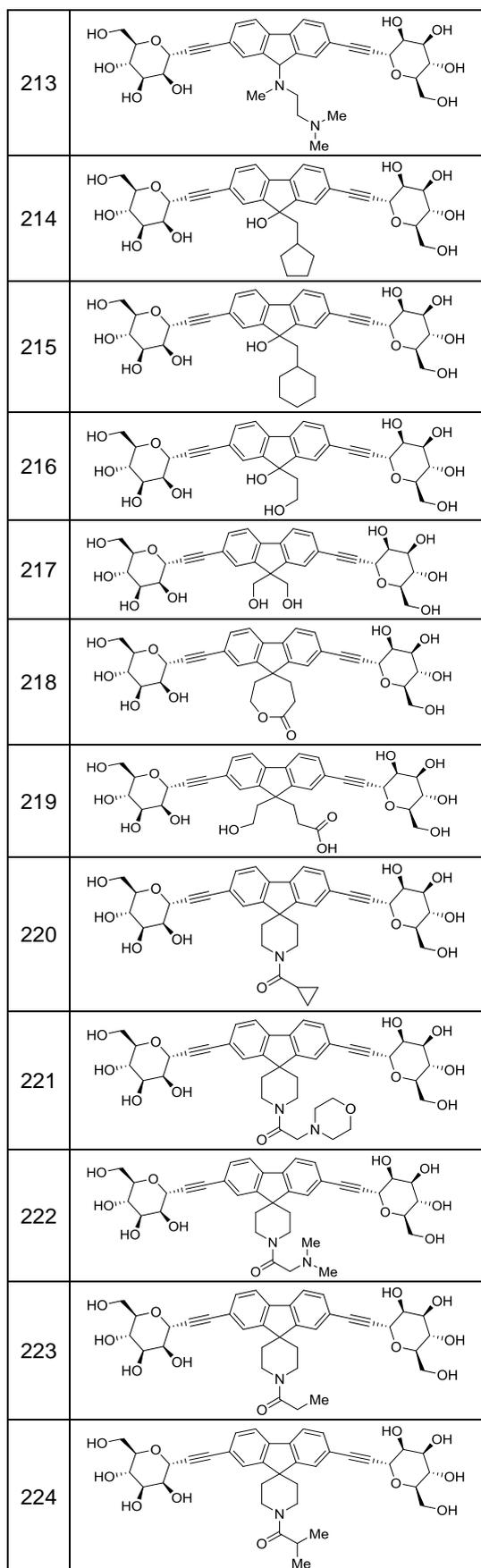
158	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

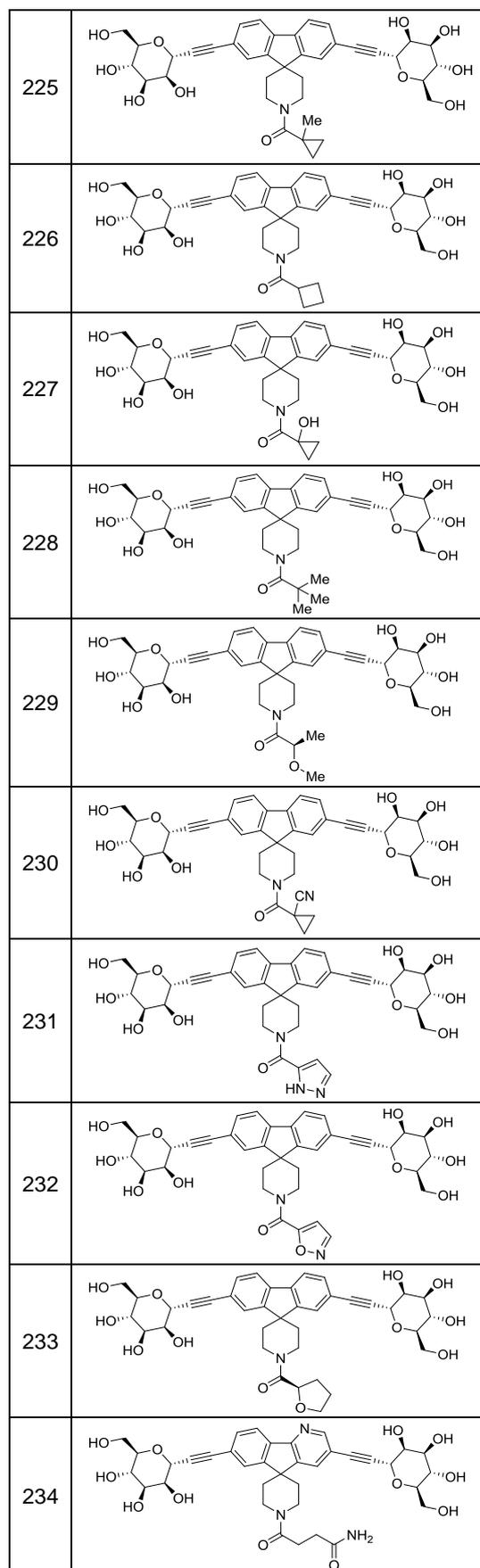


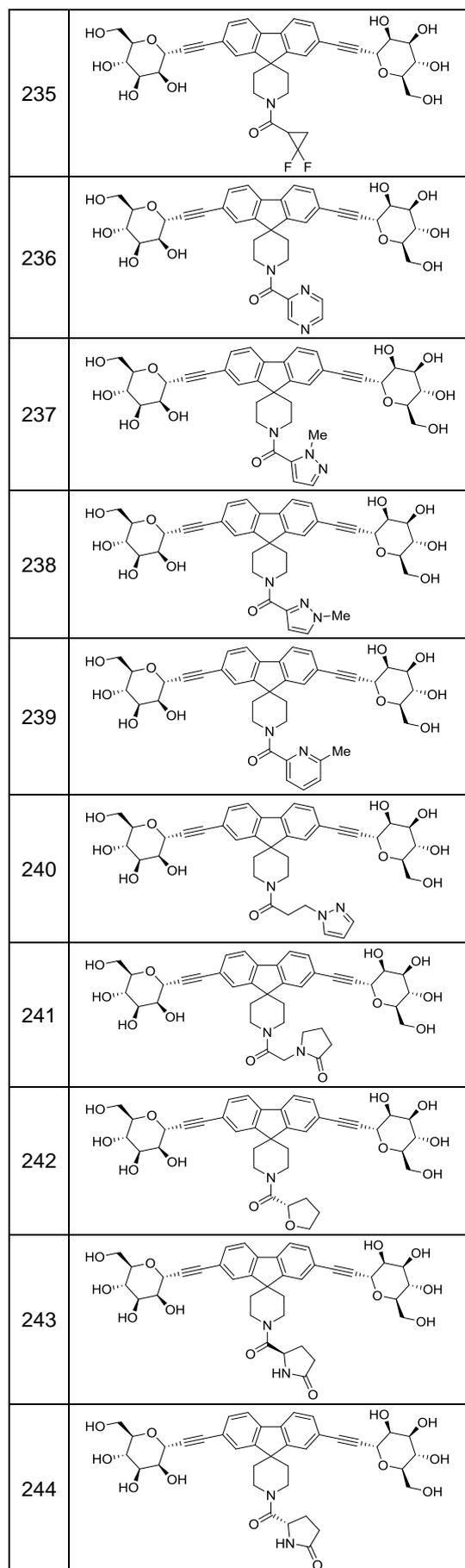


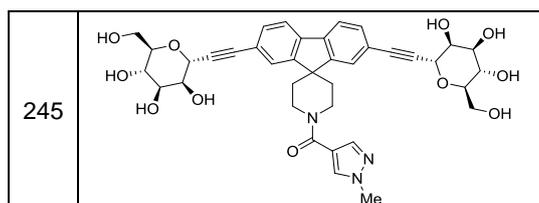








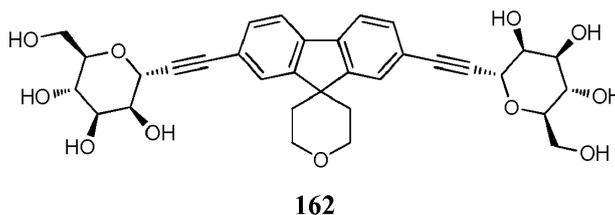




o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

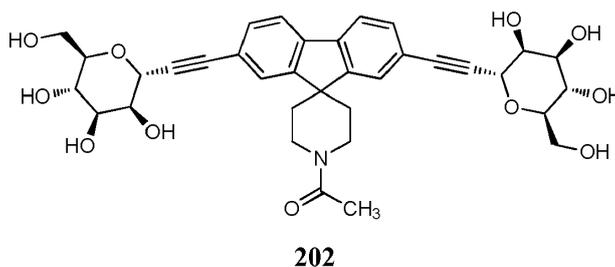
14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que el compuesto es el compuesto 162:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

15. Compuesto según la reivindicación 13, en el que el compuesto es el compuesto 202:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

16. Composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o composición según la reivindicación 16, para su utilización como medicamento.

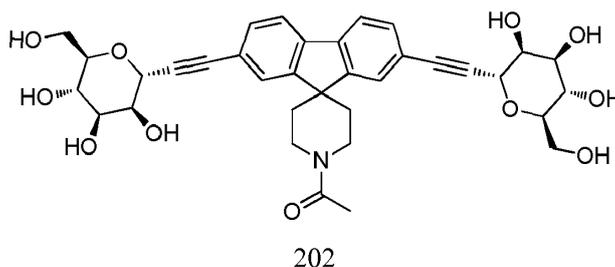
18. Compuesto o composición para su utilización según la reivindicación 17, para su utilización en el tratamiento o la prevención de una infección por bacterias en un sujeto.

25

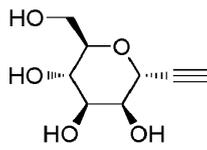
19. Compuesto o composición para su utilización según la reivindicación 18, en el/la que la infección por bacterias es una infección de las vías urinarias o una enfermedad intestinal inflamatoria, tal como la colitis o la enfermedad de Crohn.

30

20. Procedimiento para preparar el compuesto 202:

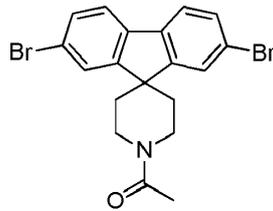


que comprende hacer reaccionar el producto intermedio M:



M

con el producto intermedio AG8:



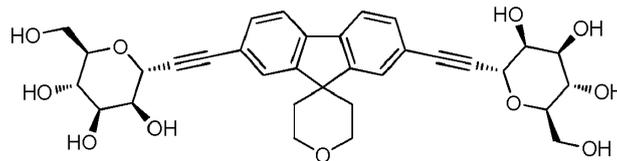
AG8

5

bajo unas condiciones de acoplamiento Sonogashira para formar el compuesto 202.

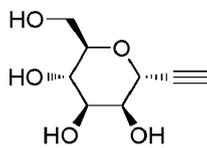
21. Procedimiento para preparar el compuesto 162:

10



162

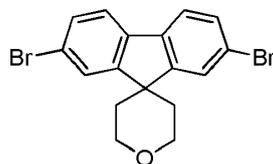
que comprende hacer reaccionar el producto intermedio M:



M

15

con



20

bajo unas condiciones de acoplamiento Sonogashira para formar el compuesto 162.

Figura 1

DSC de la forma cristalina A del compuesto 162

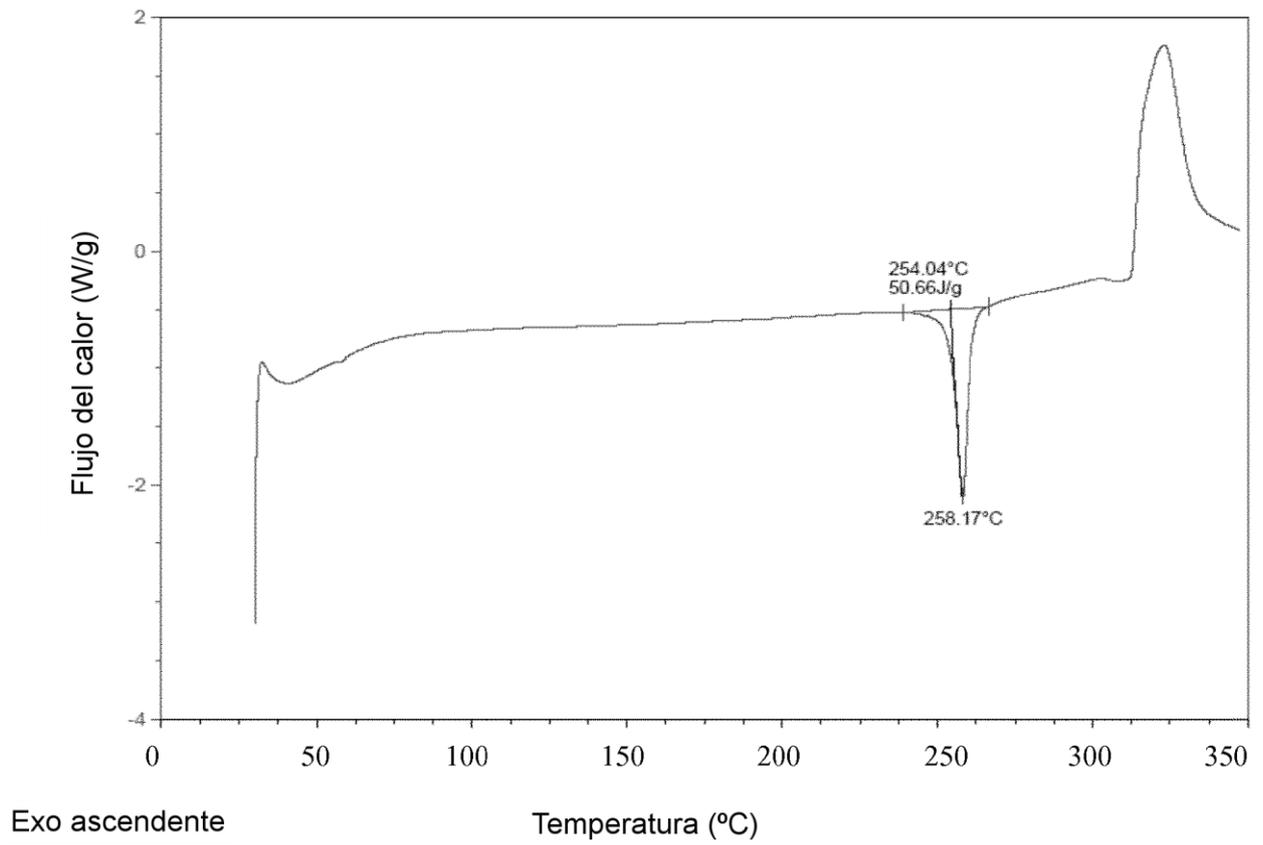


Figura 2

XRPD del compuesto 162

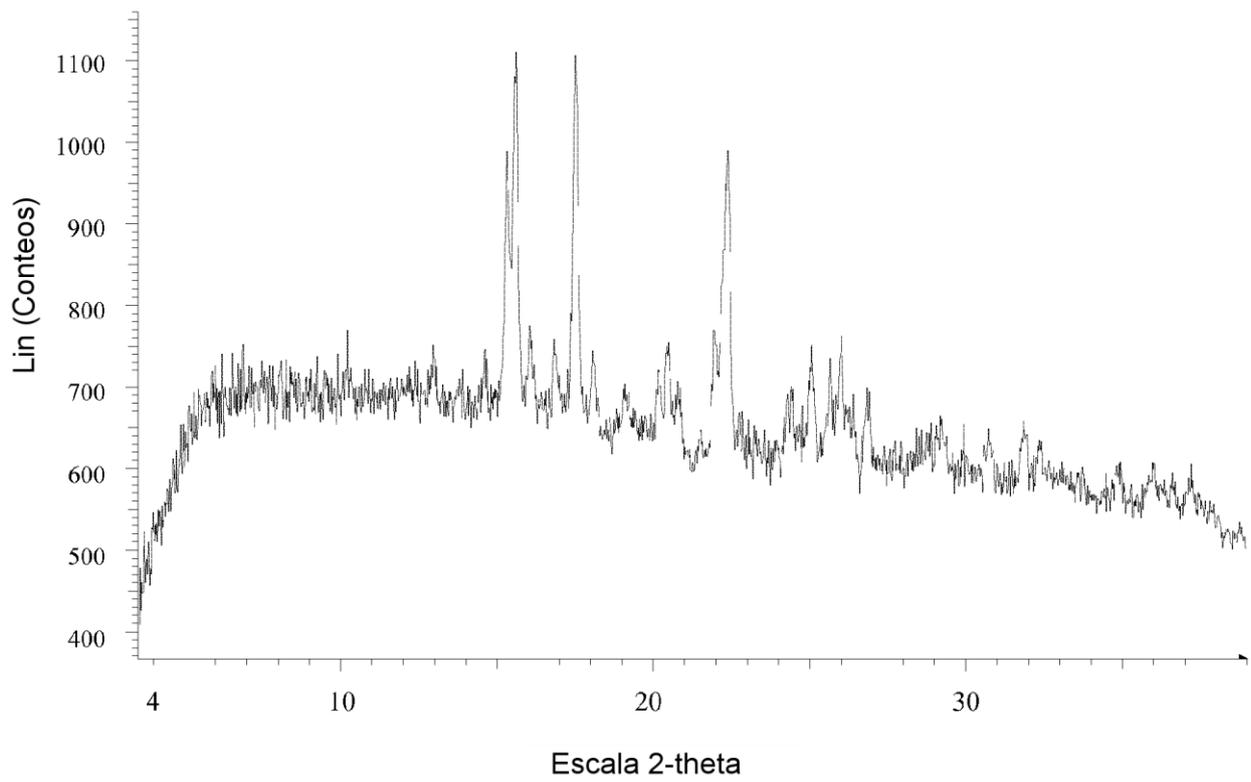


Figura 3

DSC de la forma A cristalina del compuesto 202

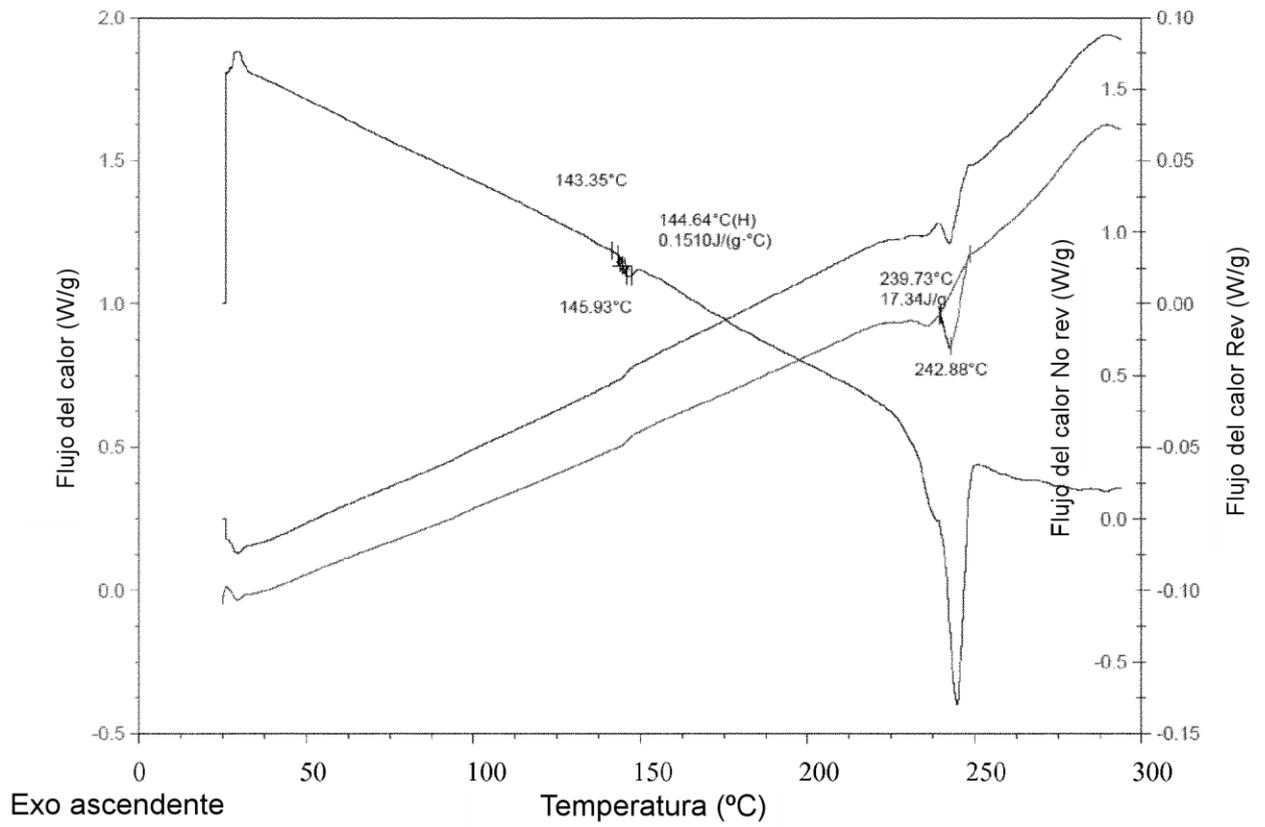


Figura 4

XRPD del compuesto 202

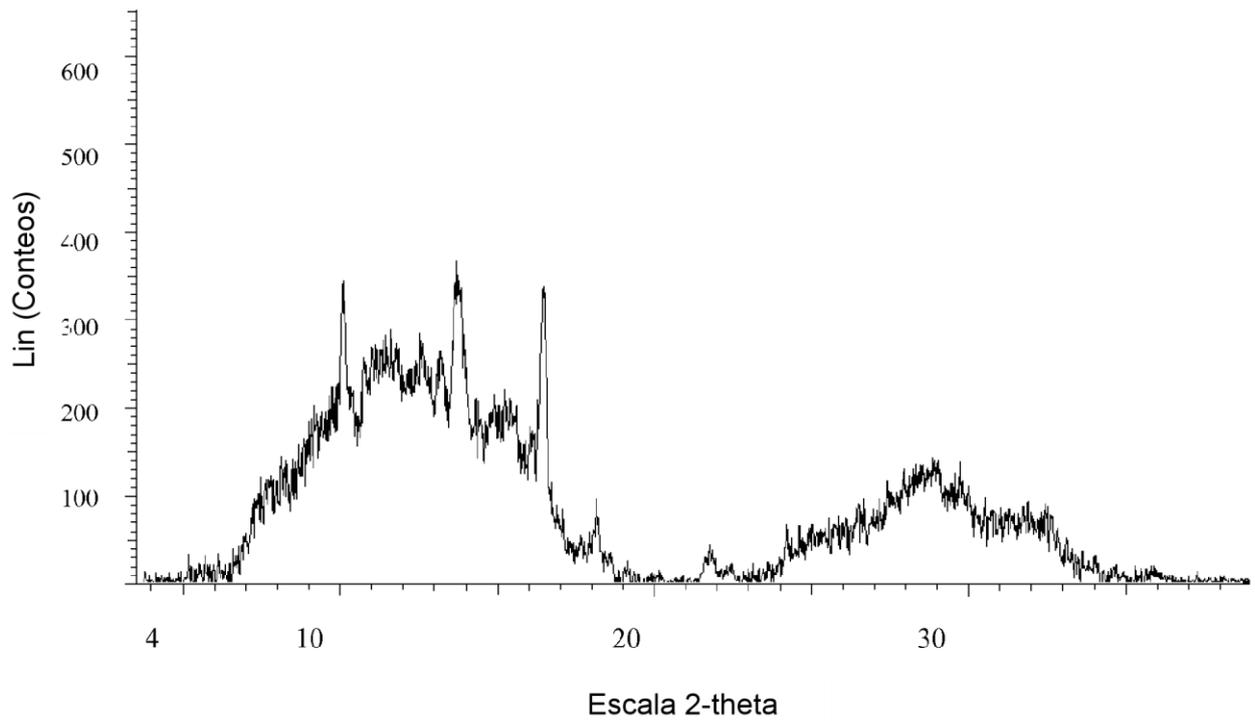


Figura 5
TGA del compuesto 202

