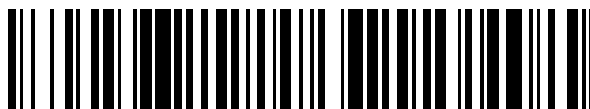


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 656**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357	(2006.01) C07D 407/14	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01) C07D 409/04	(2006.01)
A61K 31/35	(2006.01) C07D 409/10	(2006.01)
A61K 31/015	(2006.01) C07D 411/10	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) C07D 413/04	(2006.01)
C07D 309/10	(2006.01) C07D 413/10	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) C07D 413/14	(2006.01)
C07D 405/10	(2006.01) C07D 413/12	(2006.01)
C07D 407/04	(2006.01) C07D 409/14	(2006.01)
C07D 407/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2012 PCT/KR2012/004366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12165914**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2012 E 12793162 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2714032**

54 Título: **Derivados de difenilmetano novedosos como inhibidores del SGLT2**

30 Prioridad:

01.06.2011 US 201161492143 P

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

11.07.2019

73 Titular/es:

**GREEN CROSS CORPORATION (100.0%)
303 Bojeong-dong Giheung-gu
Yongin-si, Gyeonggi-do 446-770, KR**

72 Inventor/es:

**CHOI, SOONGYU;
SONG, KWANG-SEOP;
LEE, SUK HO;
KIM, MIN JU;
SEO, HEE JEONG;
PARK, EUN-JUNG;
KONG, YOUNGGYU;
PARK, SO OK;
KANG, HYUNKU;
JUNG, MYUNG EUN;
LEE, KINAM;
KIM, HYUN JUNG;
LEE, JUN SUNG;
LEE, MIN WOO;
KIM, MI-SOON;
HONG, DONG HO y
KANG, MISUK**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 719 656 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 difenilmetano novedosos como inhibidores del SGLT2

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto novedoso con un resto difenilmetano que tiene actividad inhibidora frente al cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) que está presente en el intestino y riñón, y a una composición farmacéutica que comprende el mismo como principio activo, que es útil para la prevención o tratamiento de diabetes.

Antecedentes de la invención

- 10 La prevalencia de la diabetes se ha convertido en una preocupación creciente para la población mundial. Se estima que 285 millones de personas, que corresponden al 6,4% de la población adulta mundial, vivirán con diabetes en 2010. El número se espera que crezca hasta 438 millones en 2030, que corresponden al 7,8% de la población adulta. La diabetes se caracteriza por un trastorno metabólico crónico provocado por la incapacidad del cuerpo de producir insulina y/o una incapacidad del cuerpo para responder de manera adecuada a la insulina circulante. Secretada por el páncreas, la insulina aumenta la capacidad del tejido para absorber la glucosa en sangre. Por
15 consiguiente, la alteración de función de la insulina da como resultado el alto nivel de glucemia que se asocia comúnmente con los pacientes diabéticos. Existen dos formas generalmente reconocidas de diabetes: diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), se caracteriza como una enfermedad autoinmunitaria que implica las células β pancreáticas, mientras que la diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), se caracteriza por la disfunción de las células β y resistencia a la insulina. La diabetes de tipo 2 es la
20 anomalía más prevalente de la homeostasis de la glucosa, que representa aproximadamente el 90-95% de todos los casos de diabetes. La diabetes se ha extendido en todo el mundo debido al envejecimiento de la población y los rápidos cambios culturales tales como un aumento de la urbanización, cambios de la dieta, disminución de la actividad física y otros patrones de comportamiento poco saludables.

- 25 La carga de la diabetes viene impulsada por complicaciones vasculares tales como enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, nefropatía, retinopatía, insuficiencia renal e infección de las extremidades inferiores y gangrena. Aunque estas complicaciones resultan de múltiples trastornos metabólicos, se considera que la hiperglucemia es la principal causa tanto de las consecuencias vasculares de la enfermedad como del carácter progresivo de la diabetes en sí misma. Lo más dañino de todo es que los niveles de glucosa elevados agravan la resistencia a la insulina, afectan a la función de las células β y finalmente contribuyen a la apoptosis de células β . La
30 pérdida de la función de células β deteriora la hiperglucemia, dando como resultado un círculo vicioso que culmina en la lamentable destrucción de las células β . El estudio de prevención de la diabetes del Reino Unido (UKPDS) mostró que reducciones incrementales en hemoglobina glicosilada (HbA1C) redujo el riesgo de acontecimientos relacionados con la diabetes [Stratton, I. M. *et al.* Br. Med. J. 2000, 321, 405-412]. Por tanto, se recomienda que los pacientes con diabetes de tipo 2 deben reducir los valores de HbA1C hasta el 7% y menos.

- 35 La estrategia más importante para el tratamiento de diabetes de tipo 2 implica intervenciones en el estilo de vida que promueven pérdida de peso corporal, lo que conlleva una mejora en el control glucémico. En el caso de que las intervenciones en el estilo de vida no sean suficientes para la gestión de diabetes, pueden considerarse una amplia gama de fármacos antidiabéticos para el tratamiento del estado (monoterapias y terapias de combinación). Estas terapias seleccionan como diana el hígado para reducir la producción de glucosa, el intestino delgado para disminuir
40 la absorción de glucosa, los depósitos adiposos o el músculo para elevar la captación celular de glucosa o para promover el metabolismo de la glucosa, las proteasas del suero para prolongar la acción de las incretinas y el páncreas para potenciar la liberación de insulina. A pesar de la amplia gama de agentes antihiperglucémicos, es difícil para muchos pacientes lograr el nivel diana de HbA1C. En un estudio que examinaba pacientes diabéticos para el control de factores de riesgo vasculares, sólo el 37,0% de los participantes alcanzó el objetivo diana de nivel de HbA1C de menos del 7,0% [Saydah, S. H. *et al.* J. Am. Med. Assoc. 2004, 291, 335-342]. Además, las terapias
45 actuales tienen perdurabilidad limitada y/o se asocian con efectos secundarios significativos tales como intolerancia gastrointestinal, hipoglucemia, aumento de peso, acidosis láctica y edema. Por tanto, aún existen necesidades médicas significativas aún no cubiertas para el tratamiento de diabetes. En particular, se desean medicamentos más seguros y mejor tolerados que proporcionan una perdurabilidad a largo plazo y una eficacia aumentadas.

- 50 La necesidad obvia de nuevos enfoques para tratar pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada ha promovido la exploración continua de dianas alternativas en órganos implicados en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. En el contexto de la diabetes de tipo 2, reabsorción renal de glucosa contribuye a los niveles de glucosa en plasma y las complicaciones microvasculares concomitantes. La evaluación de dianas moleculares disponibles en el riñón (un factor contribuyente principal no explotado para la homeostasis de la glucosa) estimuló el interés en el
55 desarrollo de una nueva clase de agentes antihiperglucémicos que promueven la excreción de glucosa en la orina. Los inhibidores del SGLT2 previenen la reabsorción renal de glucosa a partir del filtrado glomerular y proporcionan un modo independiente de la insulina de controlar la hiperglucemia.

Los cotransportadores de glucosa dependiente de sodio (SGLT) acoplan el transporte de glucosa frente a un

gradiente de concentración con el transporte simultáneo de Na⁺ a lo largo de un gradiente de concentración. Dos importantes isoformas del SGLT se han clonado e identificado como SGLT1 y SGLT2. El SGLT1 se encuentra en el intestino, riñón y corazón donde su expresión regula el transporte de glucosa cardíaco. El SGLT1 es un transportador de baja capacidad, alta afinidad y por tanto representa sólo una pequeña fracción de la reabsorción renal de glucosa. En cambio, el SGLT2 es un transportador de alta capacidad, baja afinidad que se encuentra de manera exclusiva en el dominio apical de las células epiteliales en la primera parte del túbulo contorneado proximal. En individuos sanos, más del 99% de la glucosa en plasma que se filtra en el glomérulo del riñón se reabsorbe, dando como resultado que menos del 1% de la glucosa filtrada total se excrete en la orina. Se estima que el 90% de la reabsorción renal de glucosa se facilita mediante el SGLT2; el 10% restante es mediado probablemente por el SGLT1 en la última parte del túbulo recto proximal. Las mutaciones genéticas en el SGLT2 conllevan una excreción de glucosa renal aumentada de hasta 140 g/día dependiendo de la mutación sin efectos adversos aparentes sobre el metabolismo de los carbohidratos. Ya que el SGLT2 parece ser responsable de la mayoría de la reabsorción renal de glucosa basándose en estudios de mutaciones humanas, se ha convertido en una diana de interés terapéutico [Lee, J. *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 2178-2194; van den Heuvel, L. P. *et al.* Hum. Genet. 2020, 111, 544-547].

La florizina se aisló a partir de la corteza de la raíz del manzano y se evaluó como el primer inhibidor del SGLT. A pesar de la potencia antidiabética de la florizina, su inestabilidad metabólica debida a la escisión por β -glucosidasa en el tracto intestinal ha impedido su desarrollo como un fármaco para el tratamiento de diabetes. Posteriormente, T-1095, por Tanabe Seiyaku, se ha notificado como el primer inhibidor del SGLT2 absorbible por vía oral, superando la desventaja de la florizina. El T-1095 se absorbió en el intestino y se convirtió en una forma activa, T-1095A. Tras el descubrimiento de T-1095, O-arilglucósidos tales como sergliflozina y remogliflozina avanzaron más en los ensayos clínicos. De nuevo, la preocupación respecto a la degradación mediada por β -glucosidasa del intestino dio como resultado el desarrollo de sergliflozina A y remogliflozina A que se administran como los profármacos de carbonato de etilo sergliflozina y remogliflozina, respectivamente. Los esfuerzos posteriores para identificar los inhibidores del SGLT2 adecuados para la administración oral sin la necesidad de un profármaco condujeron al descubrimiento de los inhibidores del SGLT2 derivados de C-arilglucósido. El C-arilglucósido parece que tiene propiedades similares a los fármacos con estabilidad química potenciada del enlace glucosídico. Los extensos estudios SAR por parte de Bristol-Myers Squibb identificaron la dapagliflozina, un inhibidor del SGLT2 selectivo, potente para el tratamiento de diabetes de tipo 2. En la actualidad, la dapagliflozina es el inhibidor del SGLT2 más avanzado en ensayos clínicos y se cree que será el primer inhibidor del SGLT2 que se comercialice [Meng, W. *et al.* J. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149]. Por otro lado, Mitsubishi Tanabe Pharma, en colaboración con Johnson & Johnson, está desarrollando canagliflozina, otro inhibidor del SGLT2 derivado de C-arilglucósido novedoso [Tanabe Seiyaku, documento WO2008013321].

Considerando el importante impacto de la diabetes sobre la salud pública y las necesidades médicas aún no cubiertas de la terapia actual, no es una sorpresa que los inhibidores del SGLT2 constituyen hoy en día temas de interés de estudios, que se publicaron en los siguientes artículos de revisión [Washburn, W. N. Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19, 1485-1499; Washburn, W. N. J. Med. Chem. 2009, 52, 1785-1794].

El documento US2003/0114390 da a conocer inhibidores del SGLT2 de C-arilglucósido para uso médico.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tiene un resto difenilmetano de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo, que es eficaz como inhibidor del SGLT2, útil para la prevención y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, particularmente diabetes.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación del compuesto de la invención.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos, particularmente diabetes.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la presente invención para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico, particularmente diabetes, en un mamífero.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la presente invención para su uso en un método para la inhibición del cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) en un mamífero.

También se describe un uso del compuesto de la invención.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fórmula I es tal como se define en el presente documento.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula I-a según la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de

fórmula IV; y

(b) desproteger y reducir el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I-a, en el que las fórmulas II, III, IV y I-a son tal como se definen en el presente documento.

- 5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico, que comprende como principio activo el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo al mamífero.

Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para la inhibición del cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo al mamífero.

- 15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico.

Descripción detallada de la invención

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de "alquilo" tal como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo y hexilo.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo sustituido" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, alcoxilo C₁₋₂ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, guanidino, carboxilo, aminocarbonilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heterocíclico, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, ureido, nitro, ciano y halógeno.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "alquenilo" tal como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo sustituido" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que tiene sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, amino, arilo, ciano y halógeno.

- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de "alquinilo" tal como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo y 1-propinilo.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquinilo sustituido" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, amino, arilo y halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "carbociclo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico no aromático compuesto por tres a siete átomos de carbono. Los anillos de cinco a siete miembros pueden contener un doble enlace en la estructura de anillo. Los grupos "carbociclo" a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 50 Tal como se usa en el presente documento, el término "carbociclo sustituido" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico no aromático compuesto por tres a siete átomos de carbono, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, alcoxilo C₁₋₂ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, guanidino, carboxilo, aminocarbonilo, arilo, ariloxilo, heteroarilo, heterocíclico, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, nitro, ureido, ciano y halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un anillo de benceno opcionalmente sustituido o se refiere a un sistema de anillos que puede obtenerse fusionando uno o más sustituyentes opcionales. Los sustituyentes opcionales a modo de ejemplo incluyen alquilo C₁₋₃ sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxilo que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxilo, aroiloxilo, heteroariloxilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno o ureido. Un anillo o sistema de anillos de este tipo puede fusionarse opcionalmente a un anillo de arilo (incluyendo anillo de benceno) que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes, anillos carbociclo o anillos heterocíclicos. Los ejemplos de grupos “arilo” incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, indanilo, antracilo o fenantrilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de cinco a seis miembros monocíclico opcionalmente sustituido que contiene uno o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas de S, SO, SO₂, O, N u óxido de N, o se refiere a un anillo aromático de este tipo fusionado a uno o más anillos tales como anillos de heteroarilo, anillos de arilo, anillos heterocíclicos o anillos carbociclo (por ejemplo, un sistema de anillos bicíclico o tricíclico), que tiene cada uno sustituyentes opcionales.

Los ejemplos de sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃ sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxilo C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxilo, aroiloxilo, heteroariloxilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno o ureido. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” usados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzotriazolilo, benzo[1,4]dioxanilo, benzofuranilo, 9H-a-carbolinilo, cinolinilo, furanilo, furo[2,3-b]piridinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, indolilo, indazolilo, indolizínilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxotiadiazolilo, oxadiazolilo, ftalazinilo, piridilo, pirrolilo, purinilo, pteridinilo, fenazinilo, pirazolilo, piridilo, pirazolopirimidinilo, pirrolizínilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, 4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrol[3,2,1-ij]-quinolin-4-ilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, tiofenilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, y versiones sustituidas de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocíclico” se refiere a un anillo de tres a siete miembros que contiene uno o más restos heteroatómicos seleccionados de S, SO, SO₂, O, N u óxido de N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo C₁₋₃ sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido, heteroarilo, heterocíclico, arilo, alcoxilo C₁₋₃ que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes de flúor, ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxilo, aroiloxilo, heteroariloxilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilamino, carboxiamida, aminocarbonilo, carboxilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino, nitro, ciano, halógeno y ureido. Un anillo de este tipo puede ser saturado o tener uno o más grados de insaturación. Un anillo de este tipo puede fusionarse opcionalmente con uno o más anillo(s) “heterocíclico”, anillo(s) de arilo, anillo(s) de heteroarilo o anillo(s) carbociclo, que tiene cada uno sustituyentes opcionales.

Los ejemplos de restos “heterocíclico” incluyen, pero no se limitan a, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, piperidinilo, imidazolidin-2,4-dionapiperidinilo, piperazinilo, piperazina-2,5-dionilo, morfolinilo, dihidropirranilo, dihidrocinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]-dioxepinilo, tetrahidropirranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidroisoxazolilo, tetrahidrobenzodiazepinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidropurinilo, tetrahidrotiopirranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrocarbolinilo, 4H-benzo[1,3]-dioxinilo, benzo[1,3]dioxonilo, 2,2-difluorobenczo-[1,3]-dioxonilo, 2,3-dihidro-ftalazina-1,4-dionilo e isoindol-1,3-dionilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” se refiere al grupo -OR_a, en el que R_a es alquilo tal como se definió anteriormente. Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y t-butoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aralcoxilo” se refiere al grupo -OR_aR_b, en el que R_a es alquilo y R_b es arilo tal como se definieron anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “ariloxilo” se refiere al grupo -OR_b, en el que R_b es arilo tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “mercapto” se refiere al grupo -SH.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sulfanilo” se refiere al grupo -SR_c, en el que R_c es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sulfinilo” se refiere al grupo -S(O)R_c, en el que R_c es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sulfonilo” se refiere al grupo -S(O)₂R_c, en el que R_c es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “oxo” se refiere al grupo =O.

Tal como se usa en el presente documento, el término “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “amino” se refiere al grupo -NH₂. El grupo amino se sustituye opcionalmente con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “ciano” se refiere al grupo -CN.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aminosulfonilo” se refiere al grupo -S(O)₂NH₂. El grupo aminosulfonilo se sustituye opcionalmente con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “sulfonilamino” se refiere al grupo -NHS(O)₂R_c, en el que R_c es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “carboxiamida” se refiere al grupo -NHC(O)R_c, en el que R_c es alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “carboxilo” se refiere al grupo -C(O)OH. El grupo carboxilo se sustituye opcionalmente con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NH₂. El grupo aminocarbonilo se sustituye opcionalmente con alquilo sustituido, carbociclo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como se definió anteriormente.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “ureido” se refiere al grupo -NHC(O)NHR_d en el que R_d es hidrógeno, alquilo, carbociclo o arilo tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “guanidino” se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.

Tal como se usa en el presente documento, el término “acilo” se refiere al grupo -C(O)R_e, en el que R_e es alquilo, carbociclo, o heterocíclico tal como se define en el presente documento.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “aroilo” se refiere al grupo -C(O)R_b, en el que R_b es arilo tal como se define en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere al grupo -C(O)R_f, en el que R_f es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “aciloxilo” se refiere al grupo -OC(O)R_e, en el que R_e es alquilo, carbociclo, o heterocíclico tal como se define en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aroiloxilo” se refiere al grupo -OC(O)R_b, en el que R_b es arilo tal como se define en el presente documento.

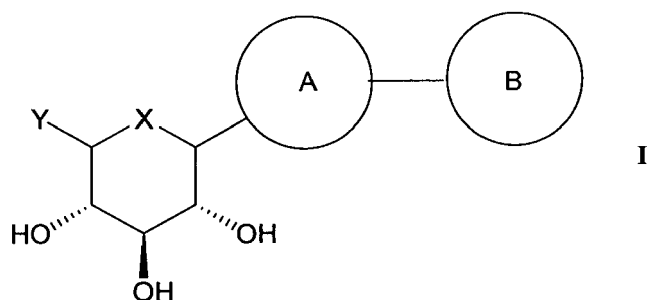
Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroariloxilo” se refiere al grupo -OC(O)R_f, en el que R_f es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

35 Se entiende que la presente invención también incluye una sal farmacéuticamente aceptable y una sal de adición del compuesto de la invención, tal como una sal de adición de clorhidrato, bromhidrato o trifluoroacetato y una sal de sodio, potasio y magnesio.

40 Además, debe interpretarse que la presente invención también incluye profármacos del compuesto de la invención. El término “profármaco” se refiere a un compuesto farmacológicamente inactivo que se convierte en un fármaco activo mediante una biotransformación metabólica. Los ejemplos del profármaco incluyen profármacos unidos a portadores (por ejemplo, análogos de éster) y profármacos bioprecursores. Los expertos en la técnica pueden diseñar y preparar fácilmente profármacos adecuados basándose en el compuesto de la invención.

45 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas ópticamente activas y racémicas. Todos estos compuestos y diastereómeros se incorporan dentro del alcance de la presente invención.

En un aspecto de la presente invención, el compuesto de la presente invención tiene la siguiente estructura:

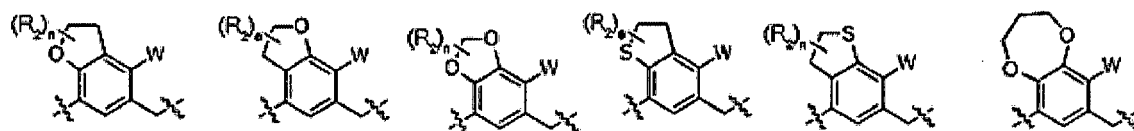


en la que,

X es oxígeno o azufre;

5 Y es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, alcoxilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilsulfinilo C₁₋₇, alquilsulfonilo C₁₋₇ o alquiltio C₁₋₇;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

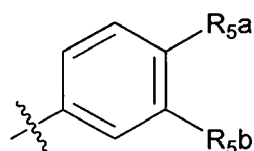


siendo dicho W halógeno,

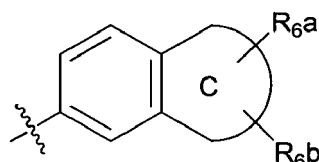
siendo dicho R₂ cada uno independientemente hidroxilo, alquilo C₁₋₇ o alcoxilo C₁₋₇, y

10 siendo dicho n un número entero de 0 a 3,

el anillo B es



B-1



B-2

con la condición de que cuando el anillo A es A-1, entonces el anillo B es B-2,

en las que,

15 siendo dichos R_{5a}, R_{5b}, R_{6a} y R_{6b} cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C₁₋₇, alquiltio C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, alcoxilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇-alquiloxilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇-alquiloxilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₁₀, cicloalquiloxilo C₃₋₁₀, cicloalquiloxilo C₃₋₁₀-alcoxilo C₁₋₇, fenil-alquilo C₁₋₇, alquiltio C₁₋₇-fenilo, fenil-alcoxilo C₁₋₇, mono- o di-alquilamino C₁₋₇, mono- o di-alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcanoilo C₁₋₇, alcanoilamino C₁₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₇, alcovicarbonilo C₁₋₇, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₇, alquilsulfonilamino C₁₋₇, fenilsulfonilamino, alquilsulfinilo C₁₋₇, arilsulfanilo C₆₋₁₄, arilsulfonilo C₆₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo con de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros-alquilo C₁₋₇ o heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros-alcoxilo C₁₋₇, y

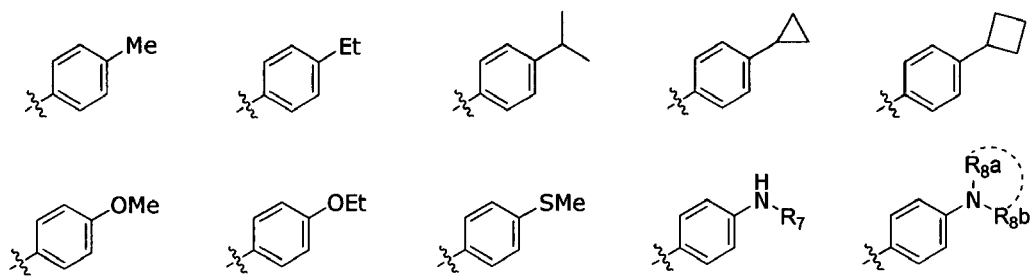
20 siendo dicho anillo C cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo con de 5 a 13 miembros o heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros;

dicho alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxilo se sustituye opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C₁₋₇ y alquinilo C₂₋₇; y

dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C₁₋₄ y

alcoxilo C₁₋₄.

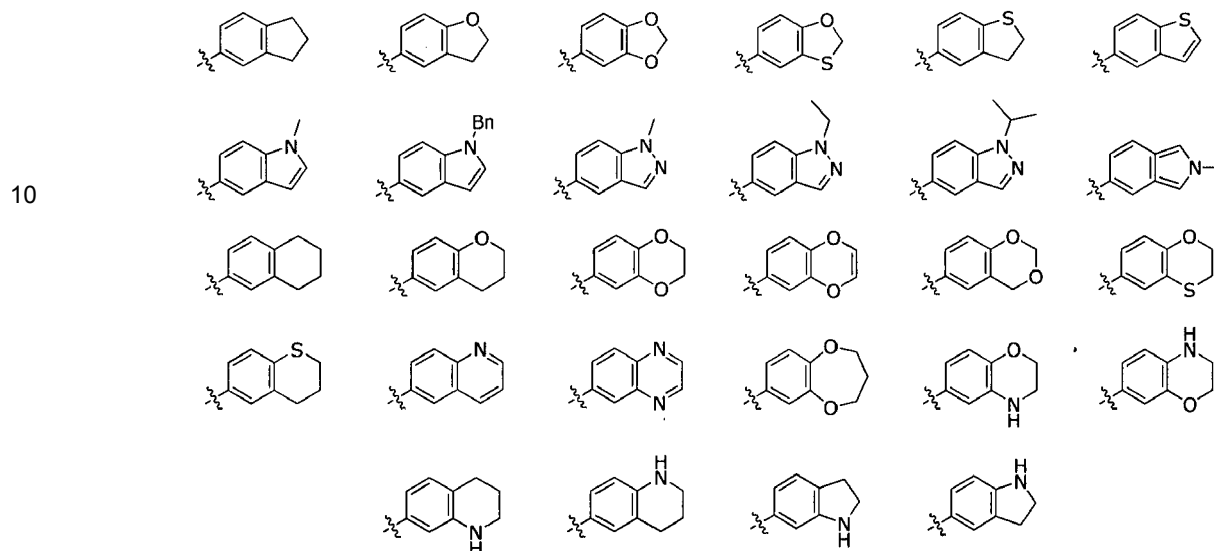
En otra realización de la presente invención, el anillo B-1 puede seleccionarse del grupo que consiste en:



5 en las que R₇ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₇, y

R_{8a} y R_{8b} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₇, o R_{8a} y R_{8b} se conectan para formar un heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros.

En aún otra realización de la presente invención, el anillo B-2 puede seleccionarse del grupo que consiste en:



En una realización preferida de la presente invención, el anillo A es un anillo de benceno, indano, indeno, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, benzofurano, dihidrobenzotiofeno, benzotiofeno, tetrahidronaftaleno, dihidronaftaleno, cromano, cromeno, isocromano, isocromeno, benzodioxol, benzodioxano, benzooxazina, tetrahydroquinolina, tetrahydroquinoxalina, tetrahydroisoquinolina, indazol, indol, indolina, benzoimidazol, benzooxazol, benzotiazol, benzotriazol, quinoxalina, quinoxalina, cinolina, ftalazina o benzotriazina, que se sustituye opcionalmente con un sustituyente tal como se define en el presente documento.

20 En una realización preferida de la presente invención, el anillo B es un anillo de quinolina, quinoxalina, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina, 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno, indazol, indol, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina, benzodioxol, indano, tetrahidronaftaleno, 3,4-dihidro-2H-tiocromeno, dihidrobenczofurano, benzo[d][1,3]oxatiol, tetrahydroquinolina o 3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]oxazina, que se sustituye opcionalmente con un sustituyente tal como se define en el presente documento.

25 Compuestos especialmente útiles en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

(9) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol:

(10) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol:

30 (15) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(16) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-etilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-

- 3,4,5-triol;
- (17) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (18) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (20) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (22) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (33) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (44) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 15 (46) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (47) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (48) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (49) (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (50) (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (51) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(1-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (52) (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(difluorometil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (54) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (55) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (56) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (57) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (58) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-metil-5-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (59) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 40 (60) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (61) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-2-metil-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (62) ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 45 (65) 2,2,2-trifluoroacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(metilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

- (66) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobencio[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (67) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobencio[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (68) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobencio[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (69) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenciofuran-7-il)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (70) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenciofuran-7-il)-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (71) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenciofuran-7-il)-6-((S)-metilsulfinil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (74) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenciofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 15 (77) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (82) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (83) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (84) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (85) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (86) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (88) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-cloro-8-(4-etoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (89) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-cloro-8-(4-etilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (90) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (91) 1-(4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenciofuran-6-il)metil)fenil)etanona;
- (92) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(1-hidroxi-etil)bencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (93) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(1-fluoroetil)bencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (94) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 40 (95) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (97) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (98) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(difluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 45 (99) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-2,3-dihidrobenciofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

- (101) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(2-hidroxibut-3-in-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (102) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(prop-1-en-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (103) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (104) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (105) 4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)benzonitrilo;
- (106) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (107) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol;
- 15 (108) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(metiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (109) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (110) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (111) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (112) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(3-hidroxipropoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (113) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-propoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (115) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (116) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (117) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (118) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-(acetidin-1-il)bencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (119) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (120) 2-(4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)fenil)acetoniitrilo;
- 40 (121) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(oxetan-3-iloxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (122) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (123) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(ciclopropiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 45 (124) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((5-metoxitiofen-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (126) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobencob[1]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-

piran-3,4,5-triol;

(130) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

5 (131) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(132) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(133) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

10 (134) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(135) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

15 (137) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(138) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(139) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

20 (140) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(142) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

25 (145) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(146) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(147) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(ciclopentiloxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

30 (148) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopentilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(149) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclobutoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

35 (150) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-terc-butilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(151) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclobutilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(156) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobencobenzotiofen-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

40 (160) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.

El compuesto de fórmula I de la invención es eficaz como inhibidor frente al cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2), previniendo o tratando de ese modo una enfermedad metabólica.

45 Por consiguiente, la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico, la cual comprende el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo como principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

El trastorno metabólico puede ser diabetes, enfermedad cardiovascular o hipertensión, preferiblemente diabetes.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero.

- 5 Además, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para la inhibición de SGLT2 en un mamífero, que comprende administrar el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo al mamífero.

La composición farmacéutica puede administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular o subcutánea. La formulación para la administración oral puede adoptar diversas formas tales como jarabe, comprimido, cápsula, crema y pastilla para chupar. Una formulación de jarabe contendrá generalmente una suspensión o disolución del compuesto o su sal en un portador líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua, opcionalmente con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de comprimido, puede usarse uno cualquiera de los portadores farmacéuticos usados de manera habitual para la preparación de formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales portadores incluyen estearato de magnesio, alabastro, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de cápsula, puede emplearse cualquiera de los procedimientos de encapsulación habitual, por ejemplo, usando los portadores anteriormente mencionados en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición se formula en forma de cápsula de cubierta de gelatina blanda, puede prepararse cualquiera de los portadores farmacéuticos usados de manera habitual para la preparación de dispersiones o suspensiones usando una goma acuosa, una celulosa, un silicato o un aceite. La formulación para administración intramuscular o subcutánea puede adoptar una forma líquida tal como una disolución, suspensión y emulsión que incluye disolventes acuosos tales como agua, solución salina fisiológica y disolución de Ringer; o disolventes lipófilos tales como aceite graso, aceite de sésamo, aceite de maíz y éster de ácido graso sintético.

Preferiblemente la composición se formula en una forma de dosificación específica para un paciente concreto.

- 25 Cada unidad de dosificación para administración oral contiene de manera adecuada desde 0,1 mg hasta 500 mg, y preferiblemente desde 1 mg hasta 100 mg del compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco.

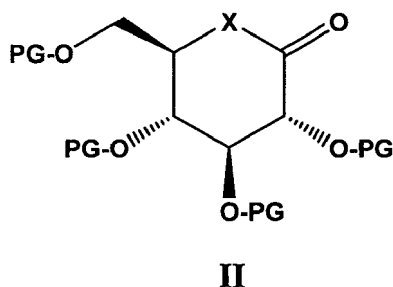
La dosificación diaria adecuada para la administración oral es de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a 40 mg/kg de peso corporal del compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, y puede administrarse de 1 a 6 veces al día, dependiendo del estado del paciente.

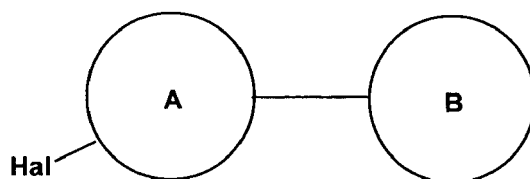
La presente invención proporciona adicionalmente un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno metabólico, particularmente diabetes.

- 35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante varios procedimientos de síntesis. Los compuestos de la presente invención y la preparación de los mismos se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas de síntesis, que son meramente ilustrativos de los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

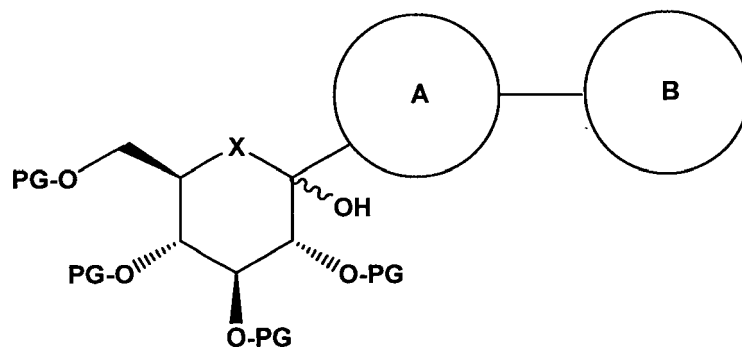
Secuencia de síntesis general

- 40 Algunos compuestos concretos de la presente invención tal como los compuestos de fórmula I-a pueden prepararse a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula IV; y (b) desprotegiendo y reduciendo el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I-a,

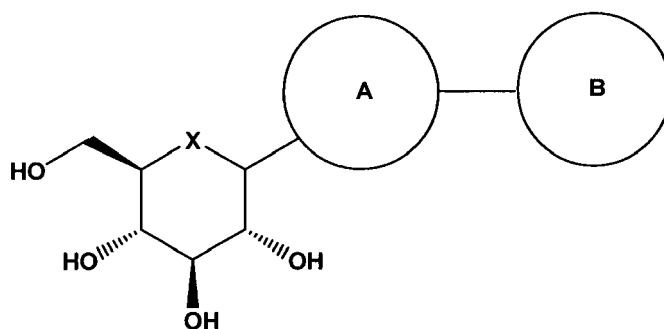




III



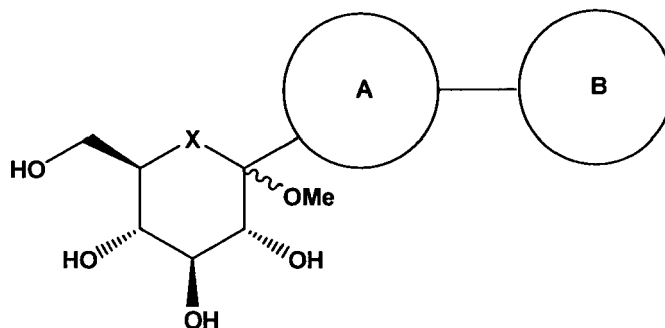
IV



I-a

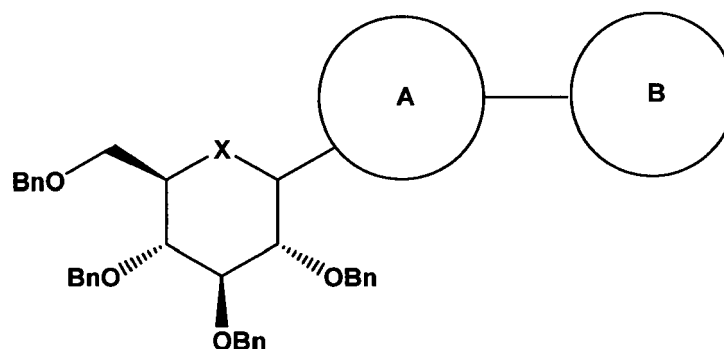
5 en las que, X, el anillo A y el anillo B son los mismos que los definidos en el presente documento, Hal es halógeno y PG es trimetilsililo o bencilo.

En una realización de la presente invención, la etapa (b) se lleva a cabo desprotegiendo el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V, y reduciendo el compuesto de fórmula V para obtener el compuesto de fórmula I-a, cuando PG es trimetilsililo:



V

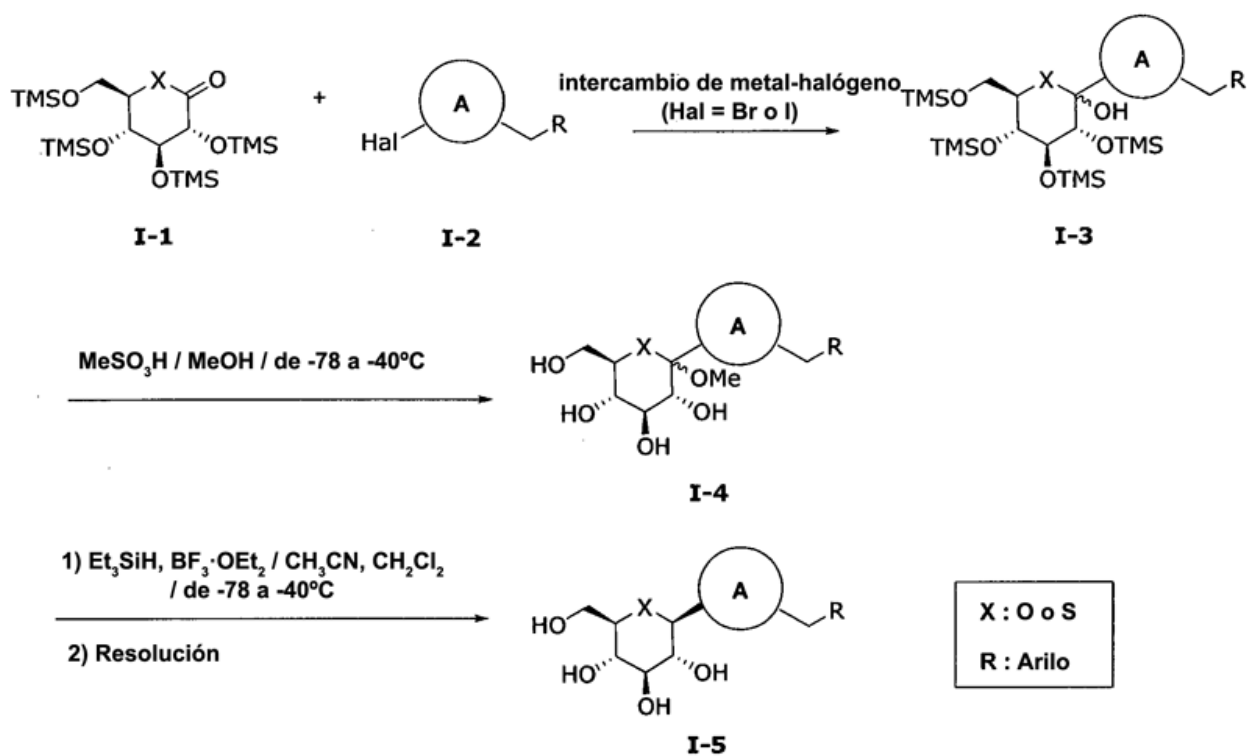
10 En otra realización de la presente invención, la etapa (b) se lleva a cabo reduciendo el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula VI, y desprotegiendo el compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de fórmula I-a, cuando PG es bencilo:



VI

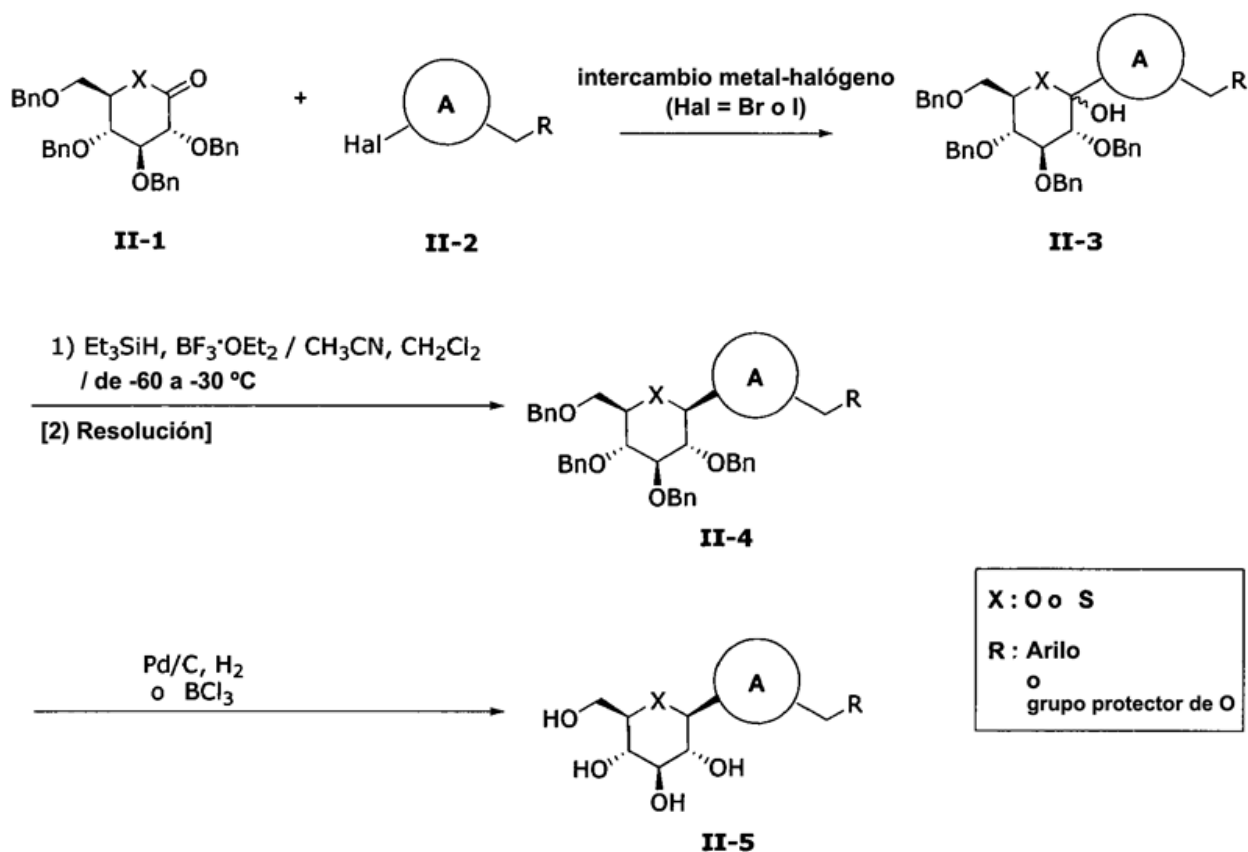
A continuación en el presente documento, se describen en detalle los ejemplos concretos del procedimiento.

A continuación en el presente documento, los ejemplos concretos del procedimiento se describen en detalle.

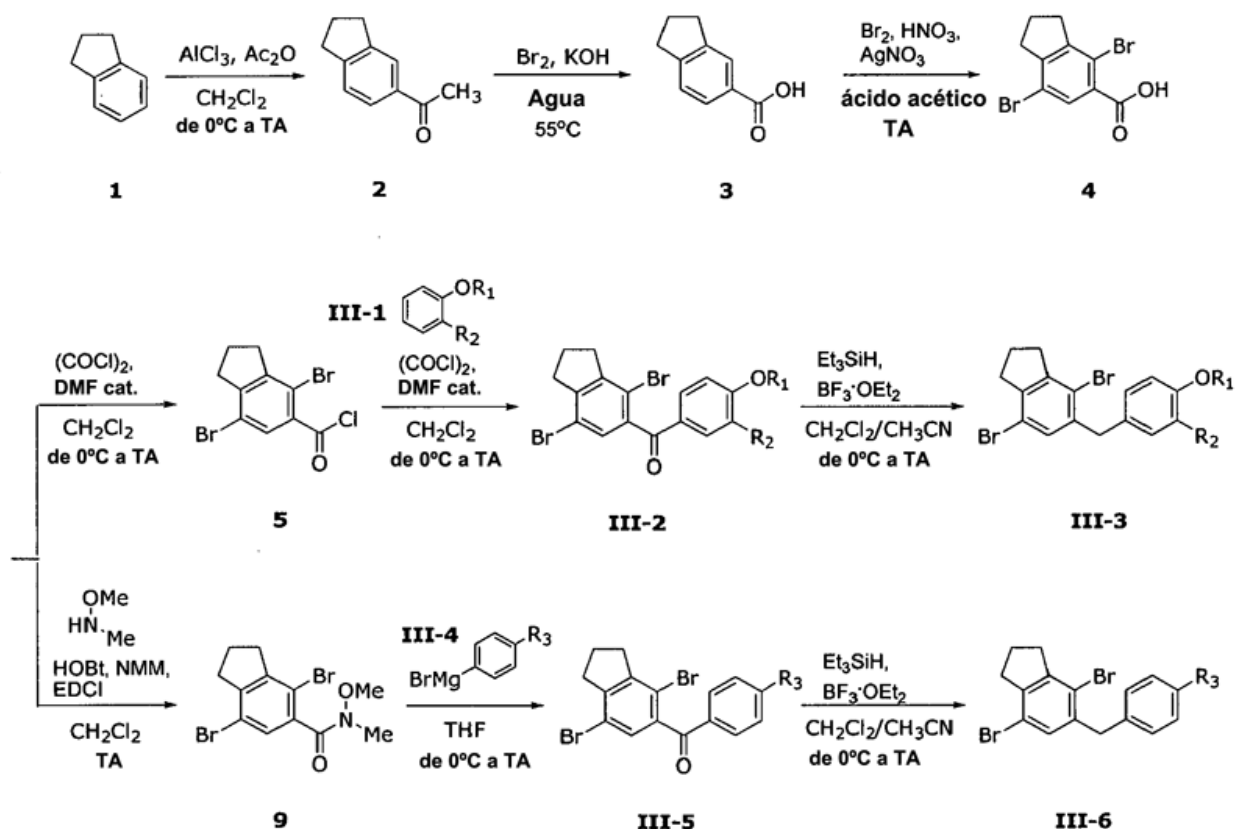


Esquema 1

- 5 Se ilustra una vía de síntesis general para el compuesto deseado I-5 en el esquema 1. El intercambio de metal-halógeno del compuesto halogenado I-2, seguido por la adición del compuesto organometálico naciente a la gluconolactona o tiogluconolactona persililada (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 5061-5062; J. Med. Chem. 2010, 53, 3247-3261) I-1, produce una mezcla del lactol correspondiente I-3, que se convierte *in situ* en el O-metillactol desililado mediante tratamiento con ácido metanosulfónico en metanol en condiciones frías (-78 ~ -40°C). Se realiza la reducción del grupo metoxilo anomérico del lactol I-4 usando trietilsilano y dietileterato de trifluoruro de boro para generar la mezcla correspondiente de isómeros α,β . Se obtienen los isómeros β requeridos I-5 mediante cristalización selectiva de mezclas peracetiladas o HPLC prep. (fase inversa) de los compuestos finales.
- 10

**Esquema 2**

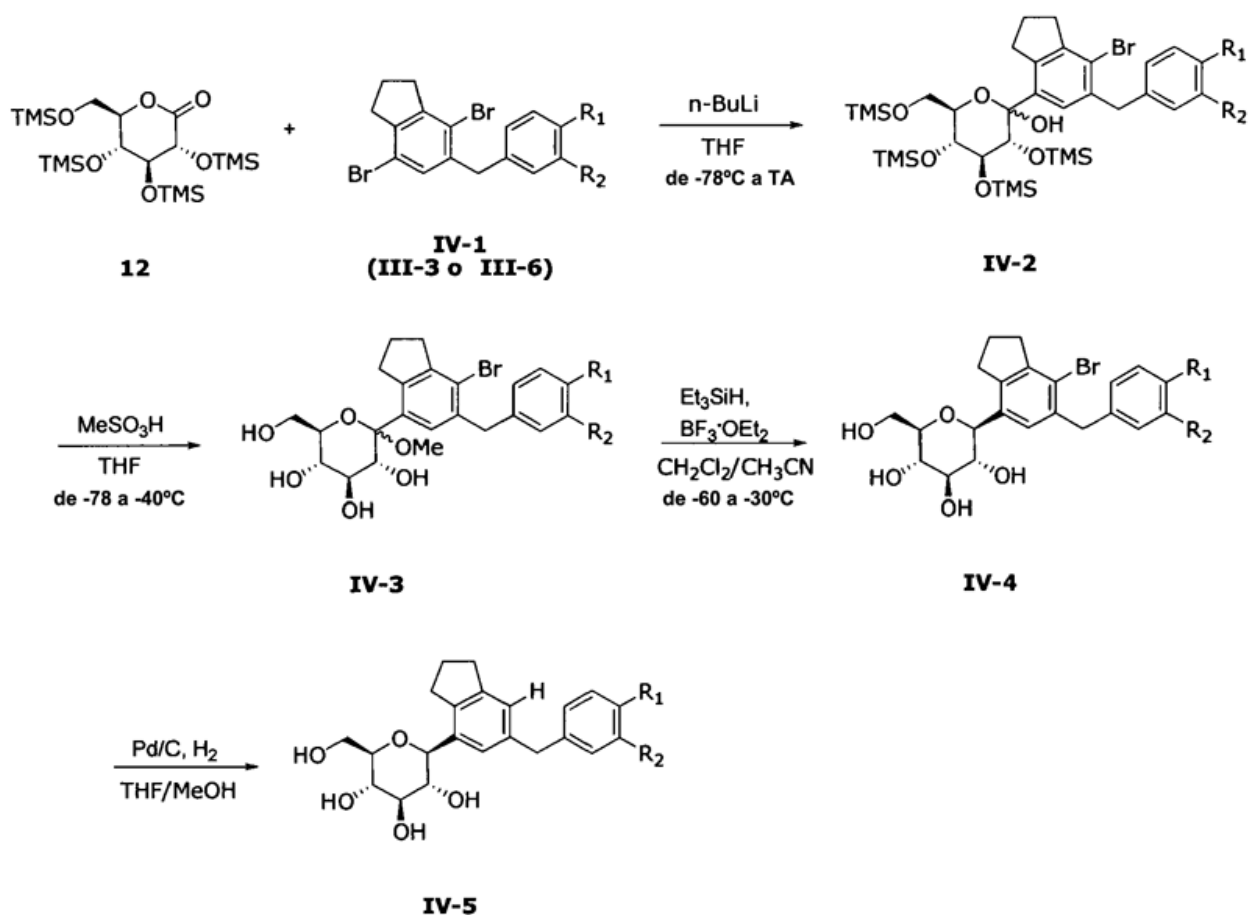
También se usa gluconolactona o tiogluconolactona perbenzilada (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 5061-5062; J. Med. Chem. 2010, 53, 3247-3261) II-1, en vez de gluconolactona o tiogluconolactona persililada I-1, para preparar los correspondientes lactoles II-3, que se reducen usando trietilsilano y dietileterato de trifluoruro de boro. Se realiza la desprotección de los grupos bencilo usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno o BCl₃ a baja temperatura (< 0°C).



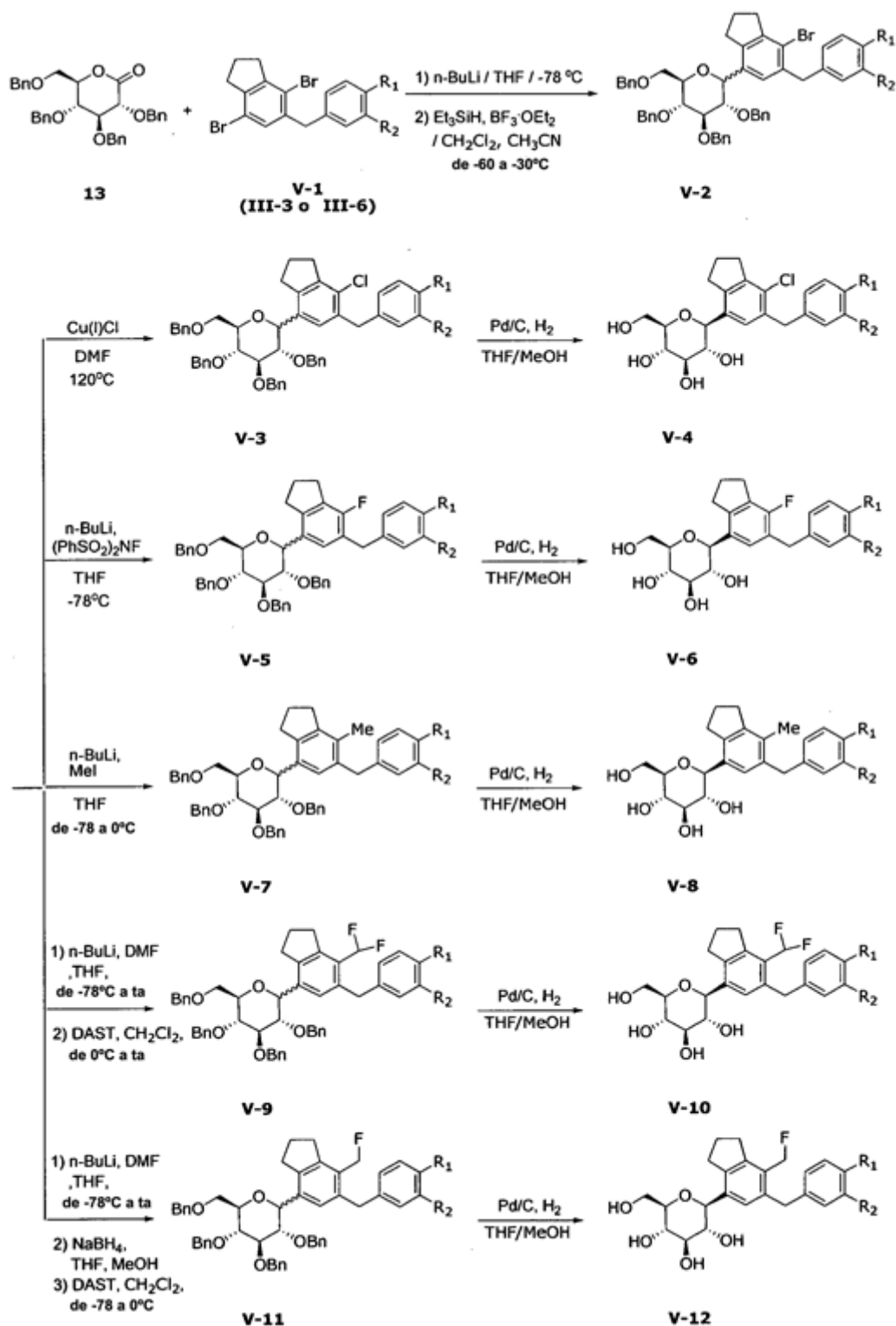
Esquema 3

Se prepara un producto intermedio clave 4 a partir del compuesto 1 a través de tres etapas. Se convierte el material de partida 1 en el correspondiente producto intermedio 5-acetilado 2 mediante la reacción de Friedel-Crafts con anhídrido de acetilo en rendimiento cuantitativo. Se lleva el compuesto de metilcetona 2 a una reacción de haloformo para obtener ácido benzoico 3 en condiciones de calentamiento (55°C). La brominación del ácido benzoico 3 con bromo y AgNO_3 da el producto intermedio 2,5-dibromuro 4 en condiciones ácidas.

Se convierte el ácido benzoico dibrominado 4 al correspondiente cloruro de acilo 5, que se usa para la acilación de Friedel-Crafts del compuesto III-1 para proporcionar la diarilcetona deseada III-2. La reducción de diarilcetona III-2 mediante trietilsilano en presencia de éterato de trifluoruro de boro proporciona aglicón III-3. Alternativamente, también se sintetizan otros aglicones III-6 deseados a través de la amida de Weinreb 9, que se prepara a partir del ácido 4 mediante tratamiento de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, HOBt, EDCI y NMM en condiciones suaves con buen rendimiento. La reacción de amida de Weinreb 9 con nucleófilos organometálicos apropiados, tales como reactivos de Grignard III-4, producen las cetonas deseadas III-5. Finalmente, se reducen las diarilcetonas III-5 mediante trietilsilano en presencia de éterato de trifluoruro de boro para rendir aglicón III-6.

**Esquema 4**

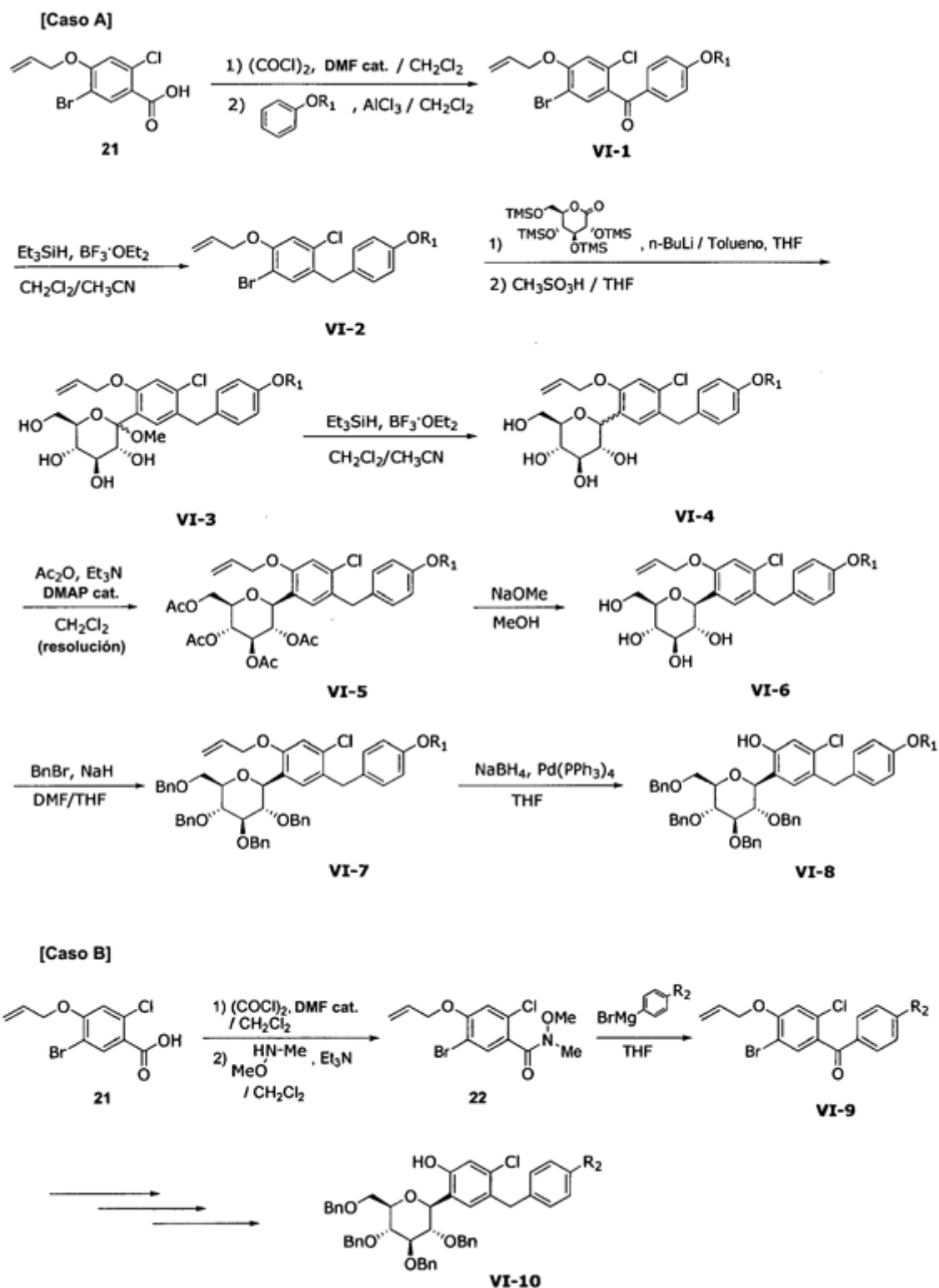
Se acopla la lactona persililada 12 con aglicones IV-1 (III-3 o III-6 en el esquema 3), preparados en el esquema 3, mediante la reacción de intercambio litio-halógeno a baja temperatura (-78°C). Se convierten los lactoles producidos IV-2 *in situ* a los O-metillactoles desililados mediante tratamiento con ácido metanosulfónico en metanol en condiciones frías ($-78 \sim -40^\circ\text{C}$). Se realiza la reducción del grupo metoxilo anomérico del lactol IV-3 usando trietilsilano y dietileterato de trifluoruro de boro para generar el correspondiente tetraol, y después se separan los β -isómeros requeridos (IV-4) mediante HPLC prep. equipada con una columna de fase inversa. Se somete a desbrominación el derivado IV-4 para producir otro derivado IV-5 mediante hidrogenación con un catalizador de paladio.



Esquema 5

Se incorporan los aglicones V-1 (III-3 o III-6) en el esquema 3), preparados en el esquema 3, en la lactona perbenilada 13 mediante reacción de intercambio litio-halógeno a baja temperatura (-78°C). Se reducen los lactoles producidos usando trietilsilano y dietileterato de trifluoruro de boro para producir productos intermedios de bromuro V-2, que se usan como materiales de partida para derivatizaciones adicionales, tal como se ilustra en el esquema 5. Se convierte el sustituyente de bromo del producto intermedio V-2 en un sustituyente de cloro V-3 mediante el tratamiento de Cu(I)Cl en condiciones de calentamiento (120°C) en rendimiento cuantitativo. Se somete a litación el producto intermedio de bromuro V-2 con $n\text{-BuLi}$ y se hace reaccionar posteriormente con N-

- 5 fluorobencenosulfonimida a baja temperatura (-78°C) para proporcionar el correspondiente compuesto de fluoruro V-5. También se aplica la litiación del bromuro V-2 seguida por el tratamiento de yodometano para preparar un derivado sustituido de metilo V-7. Se somete a litiación el bromuro V-2 y se trata con DMF para dar un benzaldehído correspondiente, que se hace reaccionar con DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre) para producir un compuesto sustituido de difluorometilo V-9. Se convierte el benzaldehído a un alcohol bencílico con NaBH₄, y se trata el alcohol bencílico con DAST para dar un compuesto sustituido de monofluorometilo V-11. Se desprotegen los grupos bencilo mediante hidrogenación usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno y después se separan los β-isómeros requeridos (V-4, V-6, V-8, V-10, V-12) mediante HPLC prep. equipada con una columna de fase inversa.

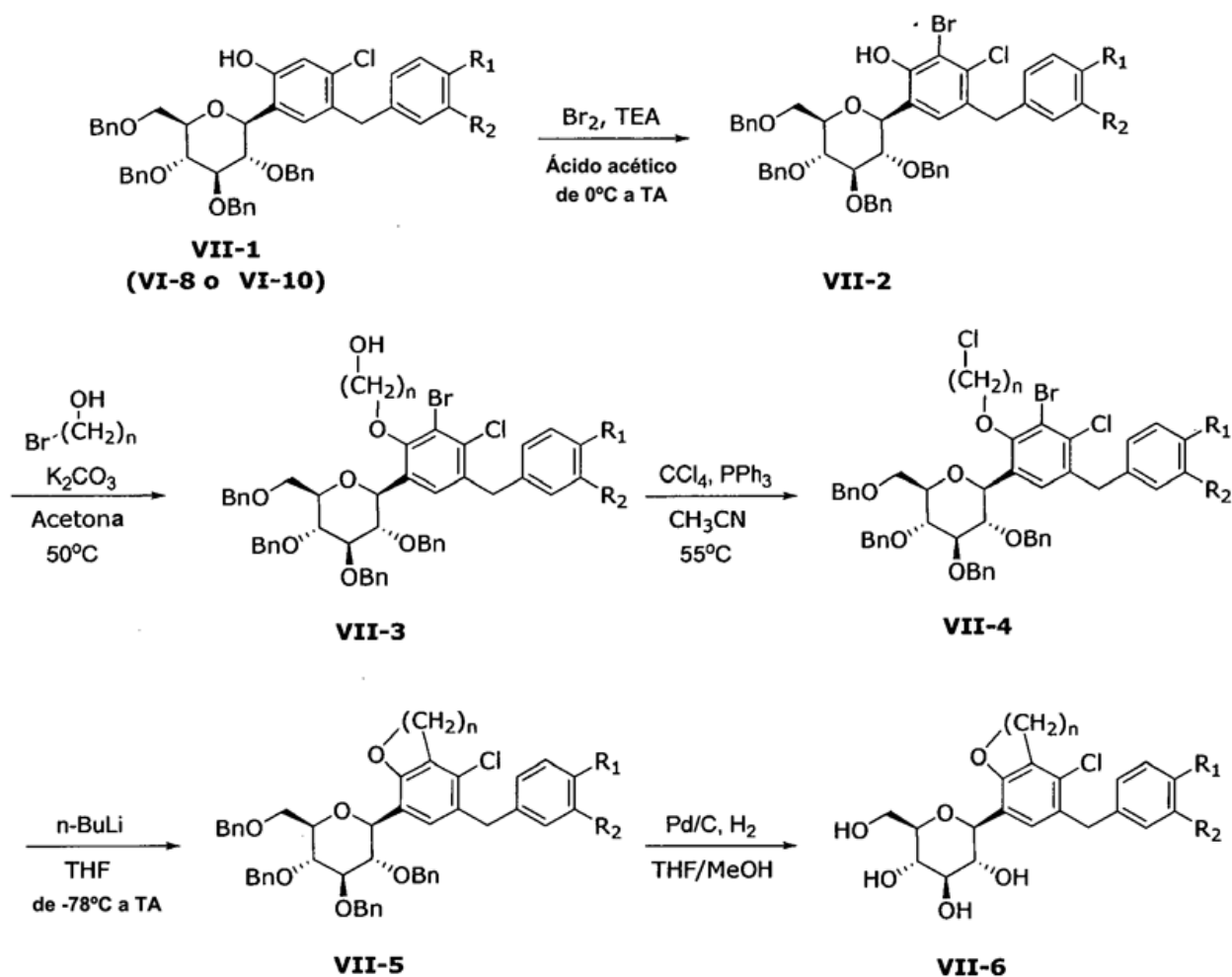


Esquema 6

Se preparan los restos aglicón VI-2, que contienen un grupo aliloxilo, a partir de un ácido 21 (consultar el esquema 8). Se cambia el ácido 21 en el correspondiente cloruro de acilo con cloruro de oxalilo, y se acopla posteriormente con bencenos sustituidos a través de la acilación de Friedel-Crafts. Se reducen las cetonas producidas VI-1 mediante trietilsilano en presencia de eterato de trifluoruro de boro para rendir aglicones VI-2. Se somete el aglicón VI-2 a litiación mediante tratamiento de $n\text{-BuLi}$ y se acopla con lactona persililada para producir una mezcla α,β de lactol, que se convierte en un O-metilactol desililado VI-3 mediante ácido metanosulfónico. Se reduce el grupo metoxilo anomérico de compuesto VI-3 usando trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro. Tras la peracetilación, se

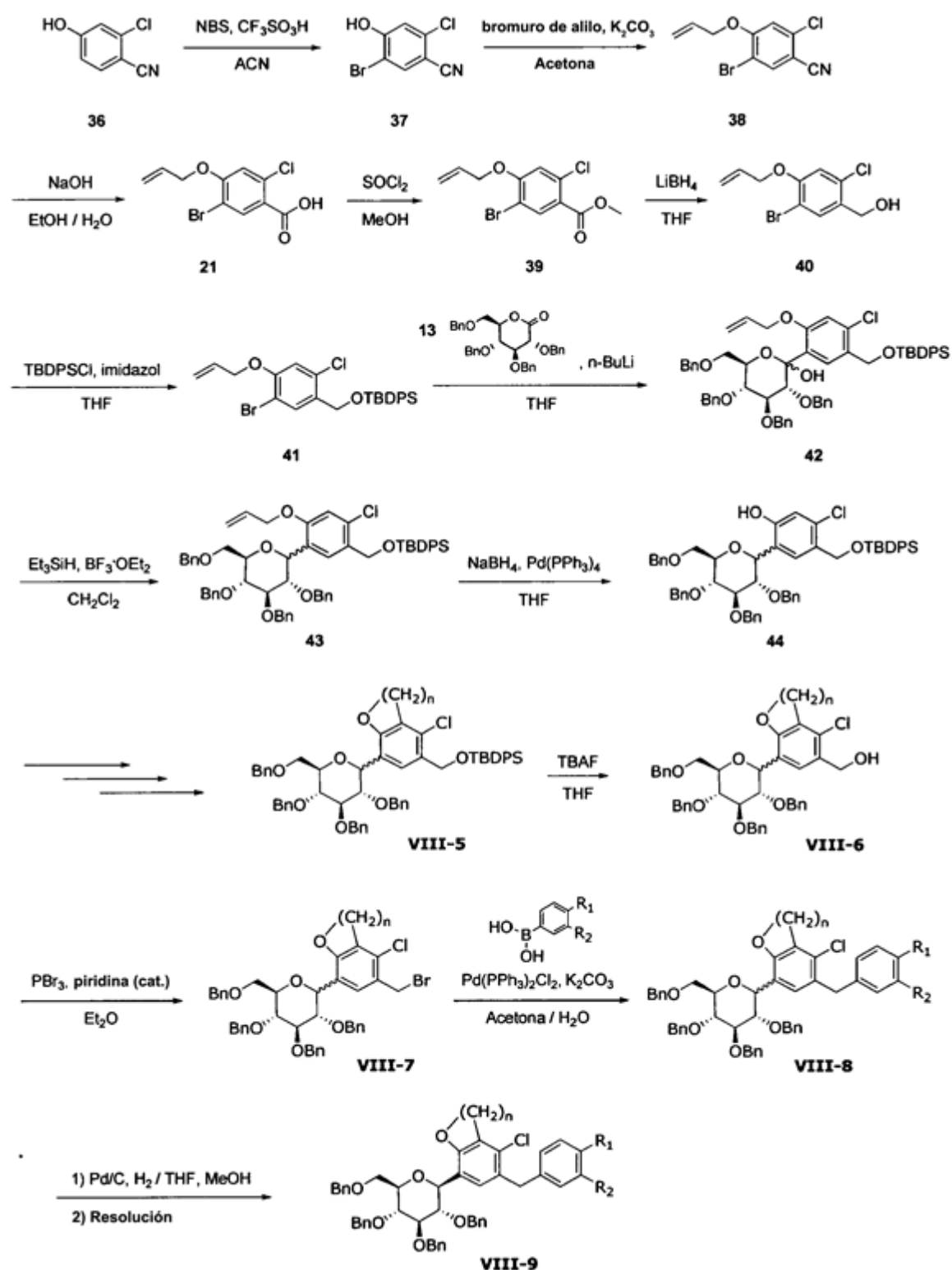
recristaliza el tetraacetato resultante a partir de etanol a un anómero β puro VI-5. La hidrólisis del compuesto VI-5 con NaOMe genera un tetraol VI-6 en rendimiento cuantitativo. Se protegen los tetraoles VI-6 mediante tratamiento con bromuro de bencilo y NaH para las siguientes reacciones. Finalmente, se desprotege de manera reductora un grupo alilo del producto intermedio perbencilado VI-7 con NaBH_4 y una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ para rendir el producto intermedio clave VI-8, que contiene un resto fenol.

El caso B, en el esquema 6, representa otra vía para un producto intermedio clave VI-10, que también incluye un resto fenol. Se usa el mismo material de partida 21 para preparar las cetonas deseadas VI-9 a través de la amida de Weinreb, y después se aplican las reacciones similares (desde VI-1 hasta VI-8, en el caso A) para producir VI-10 a partir de VI-9.



Esquema 7

Se somete a brominación de manera selectiva el producto intermedio clave VII-1 (VI-8 o VI-10), preparado en el esquema 6, en una posición orto del grupo hidroxilo mediante bromo molecular en medio de ácido acético. Se lleva a cabo O-alkilación mediada por carbonato de potasio del fenol VII-1 con bromoalcoholes apropiados en condiciones de calentamiento suave para dar los éteres de fenol correspondientes VII-3. Se reemplaza el grupo hidroxilo del compuesto VII-3 con cloro usando trifenilfosfina y CCl_4 para producir el compuesto clorado VII-4. El tratamiento de n-BuLi produce compuestos heterocíclicos VII-5, tal como dihidrobenzofurano, a través de la ciclación de bromuro de arilo sobre cloruro de alquilo. Se lleva a cabo la desbencilación usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno para dar los productos finales VII-6.

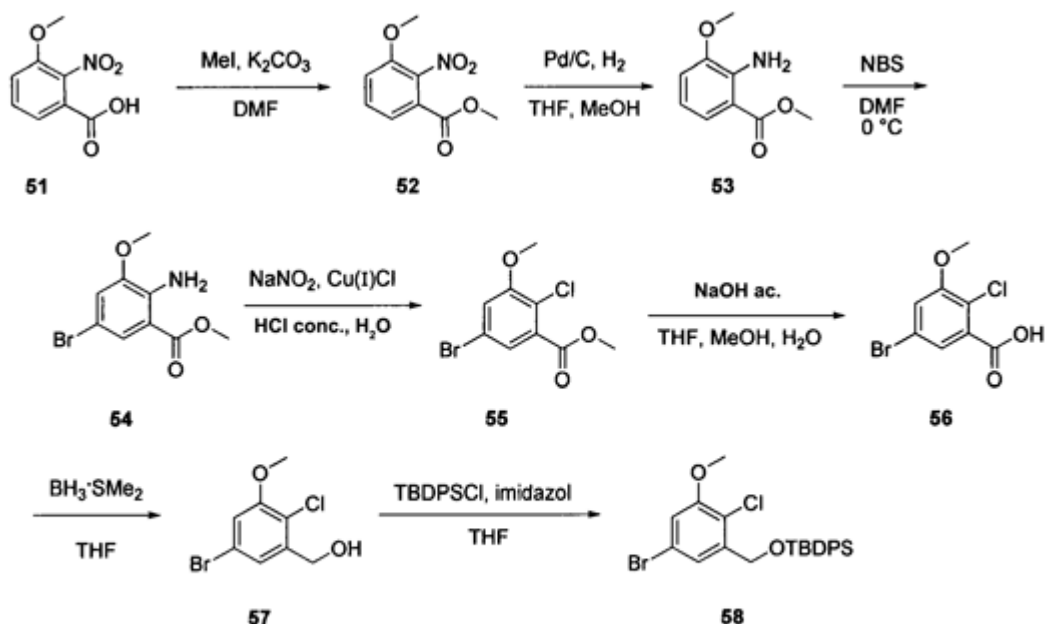


Esquema 8

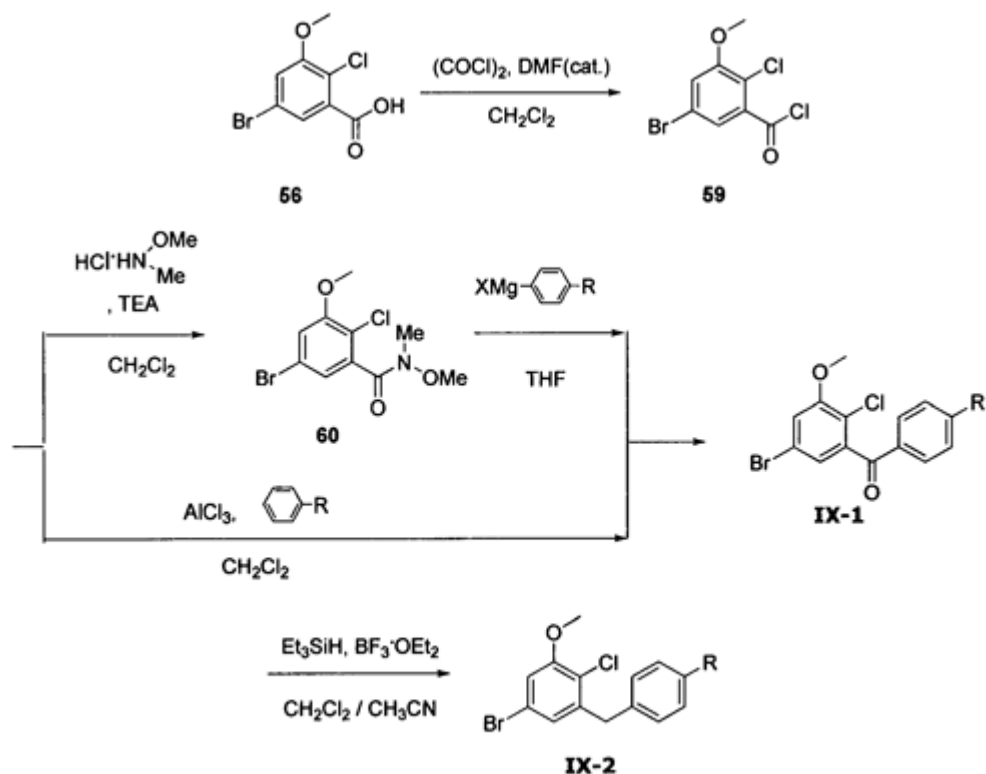
Se usa cianida comercialmente disponible 36 como material de partida. Se promueve la monobrominación selectiva del compuesto 36 con NBS en acetonitrilo mediante $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Se lleva a cabo la protección del fenol del compuesto 37 de manera eficaz con bromuro de alilo en presencia de K_2CO_3 . Se hidroliza el compuesto resultante 38 con hidróxido de sodio en etanol acuoso, y se convierte posteriormente al metiléster correspondiente 39 usando SOCl_2 y metanol. Se prepara el alcohol protegido por sililo 41 mediante reducción del éster 39 usando LiBH_4 , y posterior sililación del alcohol resultante 40 con terc-butildifenilclorosilano (TBDPSCI) en presencia de imidazol.

Tras la litiación del bromuro 41 usando n-BuLi, se añade el compuesto aromático litiado a la gluconolactona perbencilada para generar una mezcla de isómeros α,β de los lactoles 42. Se reduce el alcohol anomérico usando trietilsilano y dietileterato de trifluoruro de boro, y se realiza posteriormente la desprotección selectiva del grupo alilo mediante tratamiento de NaBH₄ y Pd(PPh₃)₄ para rendir el producto intermedio clave 44. Se prepara un producto intermedio heterocíclico VIII-5 mediante el procedimiento general, descrito en el esquema 7 (desde VII-1 hasta VII-5). La escisión del silil éter VIII-5 a alcohol VIII-6 usando TBAF se sigue por el reemplazo de un grupo hidroxilo con un átomo de bromo mediante tratamiento de PBr₃ en presencia de una cantidad catalítica de piridina para producir el bencilbromuro correspondiente VIII-7. Se acoplan ácidos fenilborónicos apropiados con el bencilbromuro VIII-7, a través de reacción catalizada con paladio, acoplamiento de Suzuki, para proporcionar compuestos VIII-8, que se desbencilan usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno para rendir los productos finales VIII-9.

[Caso A]



[Caso B]

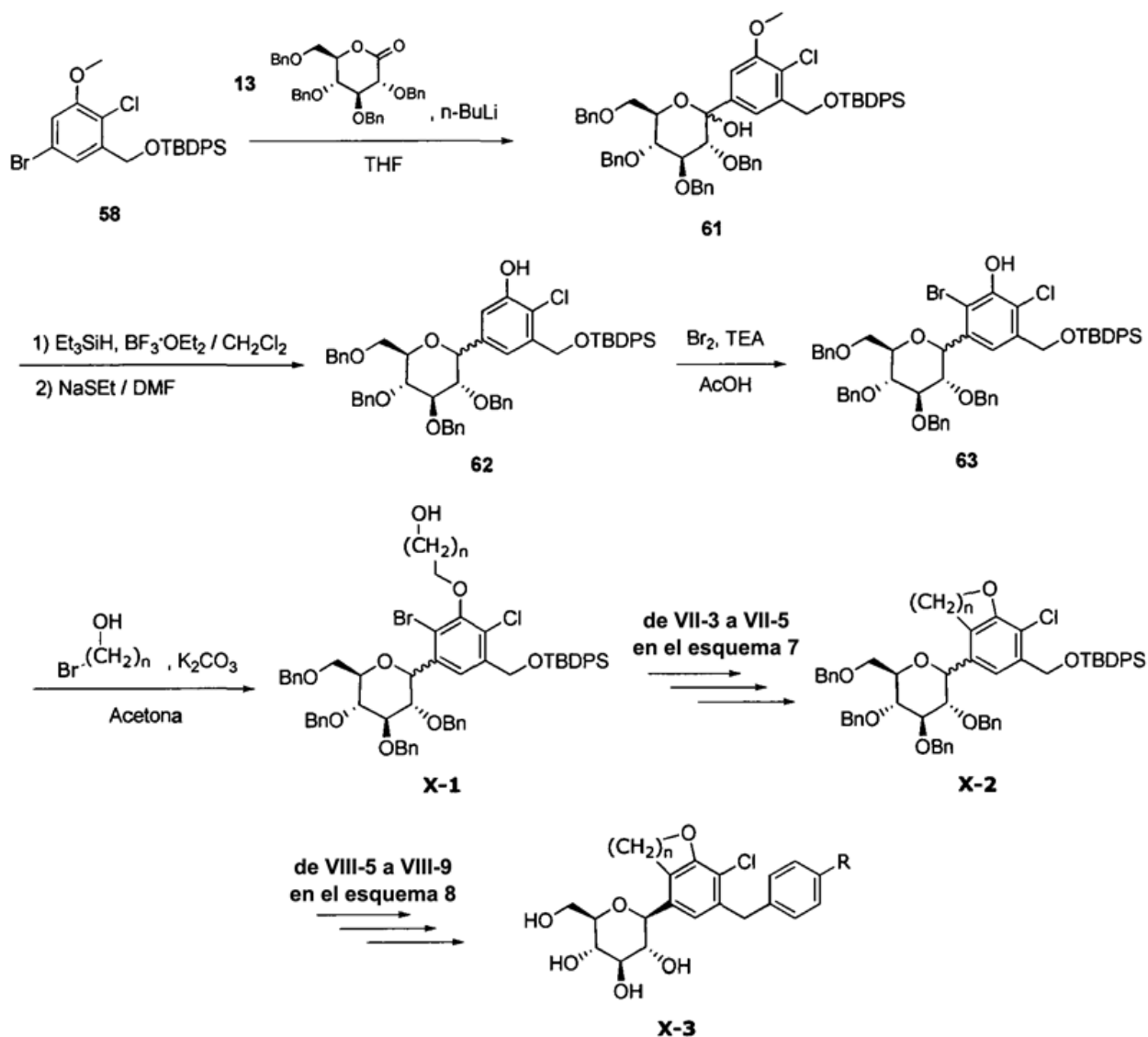


Esquema 9

Se convierte un ácido comercialmente disponible 51 en el éster de metilo correspondiente 52 usando MeI y K_2CO_3 . Se cambia el grupo nitró de 52 a un grupo amina 53 mediante reducción catalítica bajo atmósfera de hidrógeno. Se realiza la brominación de 53 usando un agente de brominación tal como NBS para obtener el compuesto 54. Se somete a diazotización el compuesto de amina 54 con NaNO_2 en condiciones ácidas, y luego se somete a cloración con Cu(I)Cl para dar el compuesto 55. La hidrólisis del compuesto 55 en condiciones básicas produce el ácido benzoico 56, que se reduce al alcohol bencílico 57 con complejo de borano-dimetilsulfuro. Se lleva a cabo la protección del sililo del alcohol bencílico 57 usando terc-butildifenilclorosilano (TBDPSCl) en presencia de imidazol

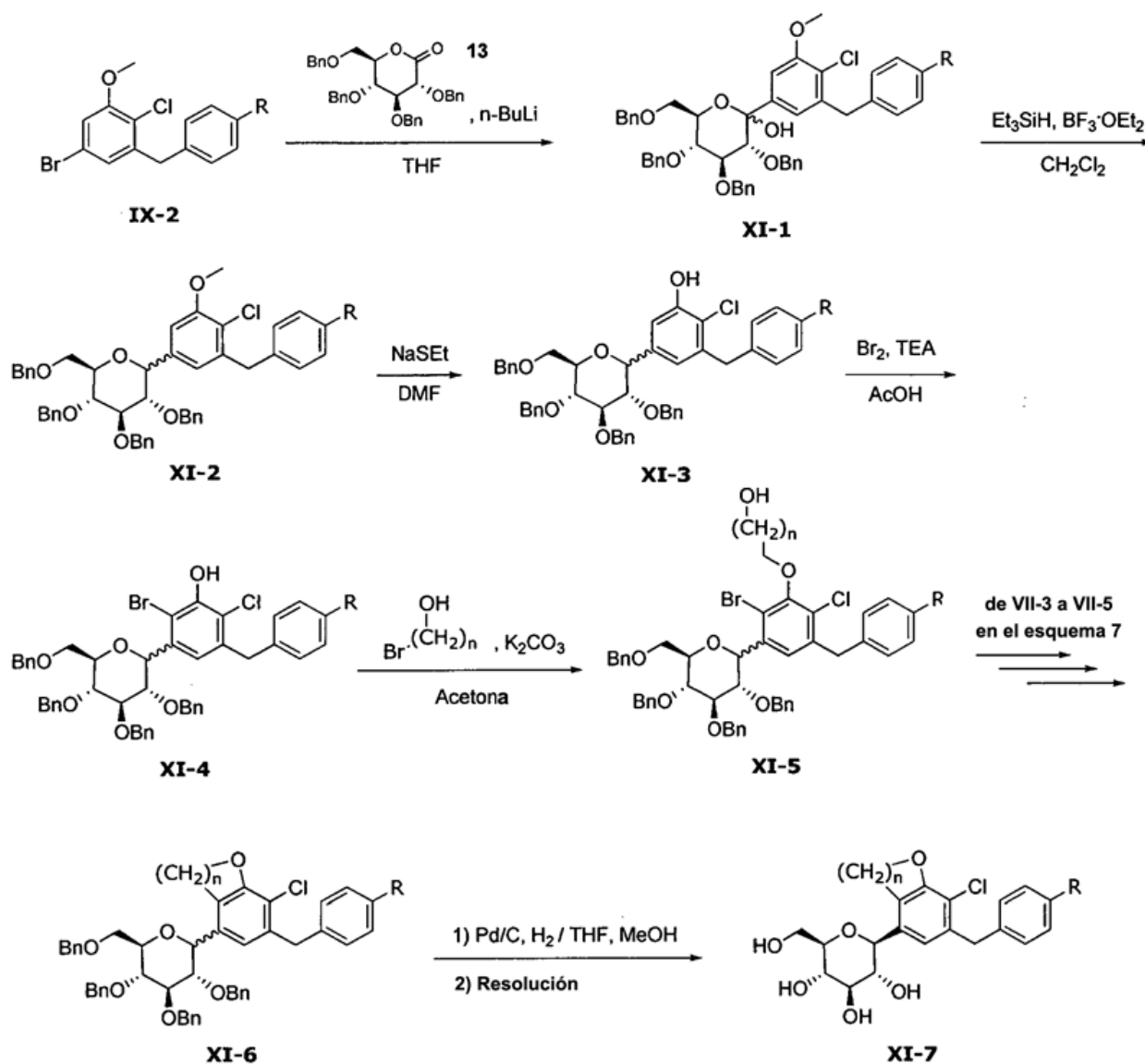
para proporcionar un producto intermedio clave 58.

Tal como se muestra en el caso B (esquema 9), se prepara otro producto intermedio clave IX-2 a partir del ácido 56, que ya se menciona en el caso A (esquema 9). Se convierte el ácido 56 al cloruro de acilo correspondiente 59 usando cloruro de oxalilo y DMF como catalizador, y se acopla posteriormente con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina para dar amida de Weinreb 60. La reacción de amida de Weinreb 60 con nucleófilos organometálicos apropiados, tales como reactivos de Grignard, produce las diarilcetonas IX-1. Por otro lado, se convierte directamente el cloruro de acilo 59 en la diarilcetona IX-1 a través de la reacción de Friedel-Crafts. El tratamiento de trietilsilano y eterato de trifluoruro de boro reduce la cetona IX-1 para proporcionar el aglicón deseado IX-2.

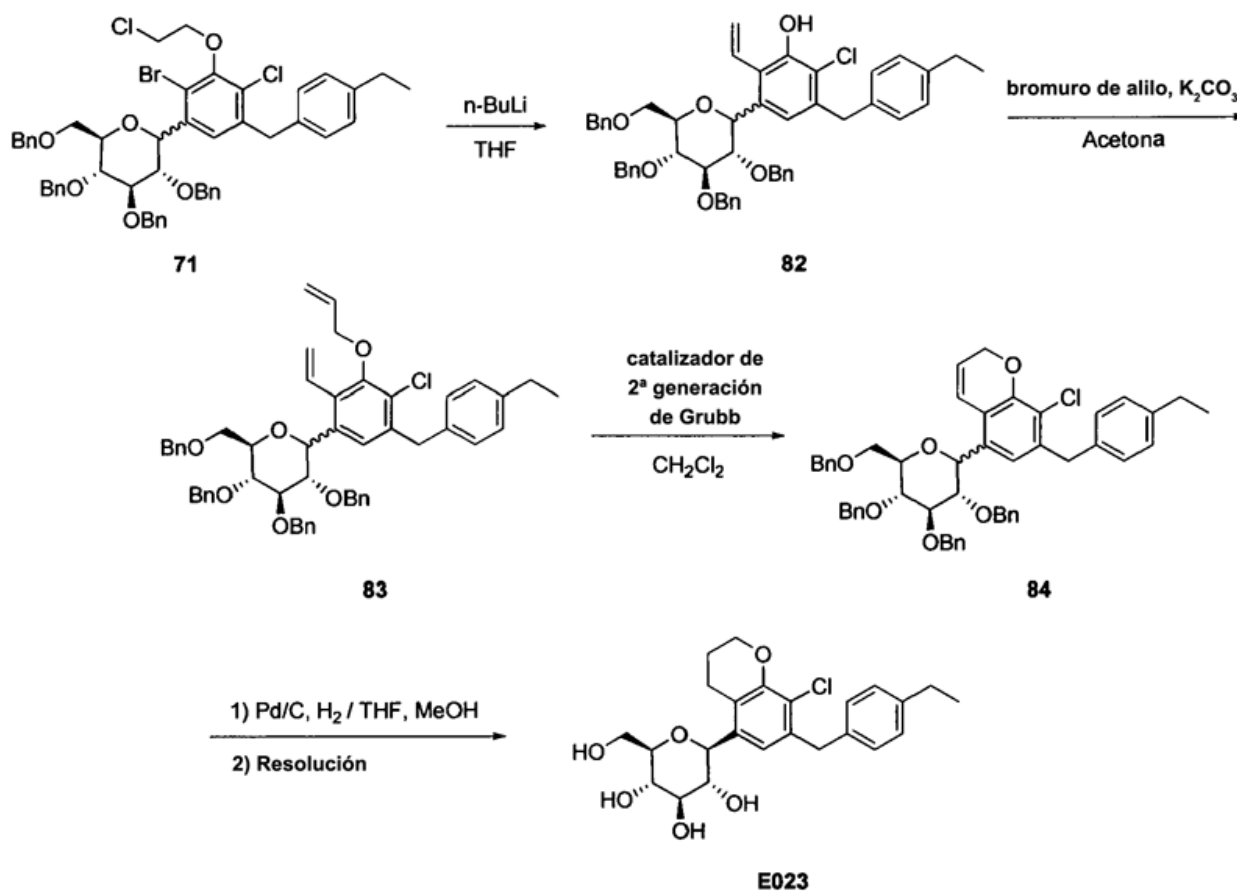


Esquema 10

Se somete a litiación el bromuro 58, preparado en el esquema 9, con $n\text{-BuLi}$ y se añade a gluconolactona perbenzilada, y se reduce posteriormente el lactol resultante y se somete a desmetilación con NaSEt para proporcionar el compuesto 62, que contiene un resto fenol. Se incorpora un átomo de bromo en la posición orto del fenol usando bromo en ácido acético para proporcionar bromofenol 63. Se lleva a cabo la O-alkilación del bromofenol 63 con un bromoalcohol apropiado en condiciones básicas para dar el éter de fenol correspondiente X-1. Puede convertirse el producto intermedio X-1 en el tetraol final X-3 a través de X-2 (consultar el esquema 7 y el esquema 8).

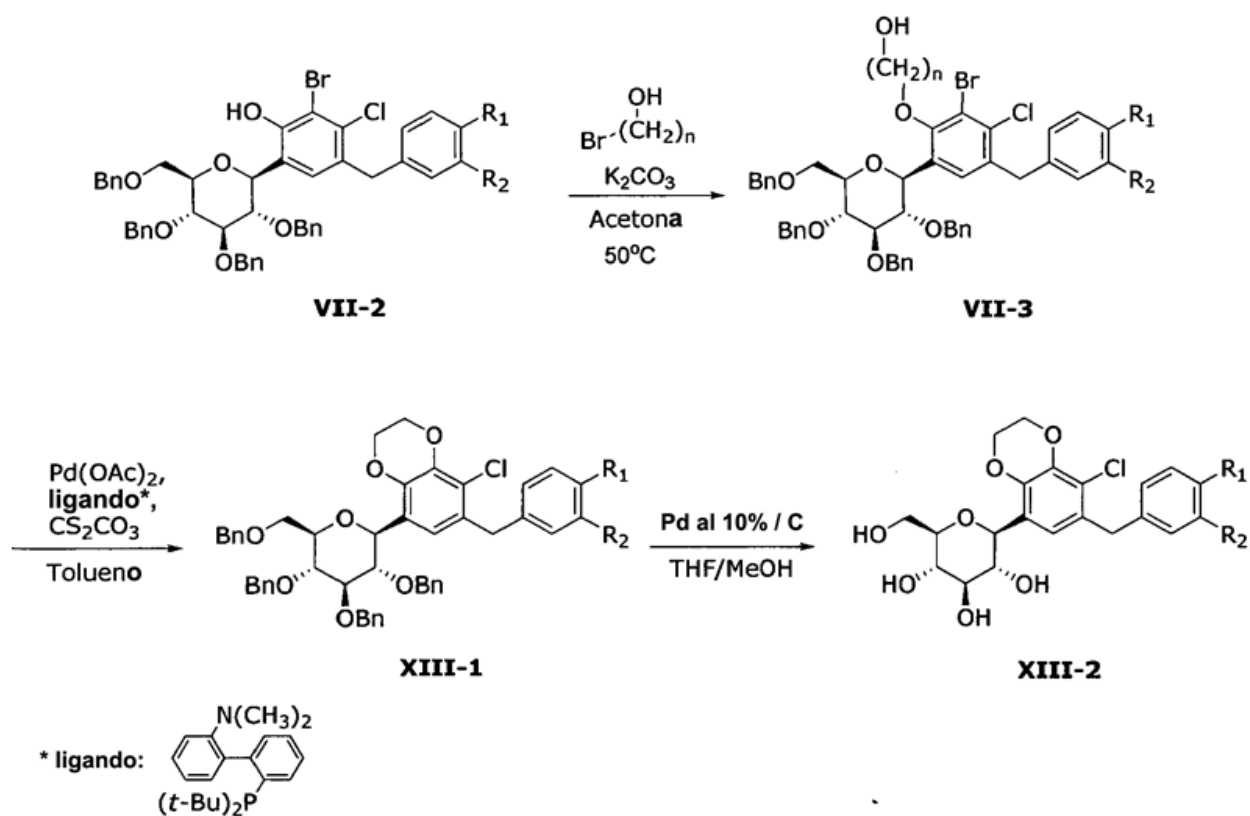
**Esquema 11**

La litiación del bromuro IX-2, preparado en el esquema 9 [Caso B], se sigue por la reacción de acoplamiento con gluconolactona perbencilada para generar una mezcla de lactol XI-1. La reducción de un grupo hidroxilo anomérico con Et_3SiH en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, y la desmetilación posterior de XI-2 usando NaSEt , produce el producto intermedio XI-3, que contiene un grupo fenol. La monobrominación con bromo en un medio ácido proporciona un compuesto de orto-bromofenol XI-4. El tratamiento de un bromofenol apropiado y una base produce un producto intermedio O-alkilado XI-5, que se somete a ciclación mediante los mismos procedimientos usados en el esquema 7 para generar el compuesto XI-6. Se realiza la desprotección de XI-6 usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno, y seguida por purificación cromatográfica (fase inversa) para rendir el compuesto final XI-7.

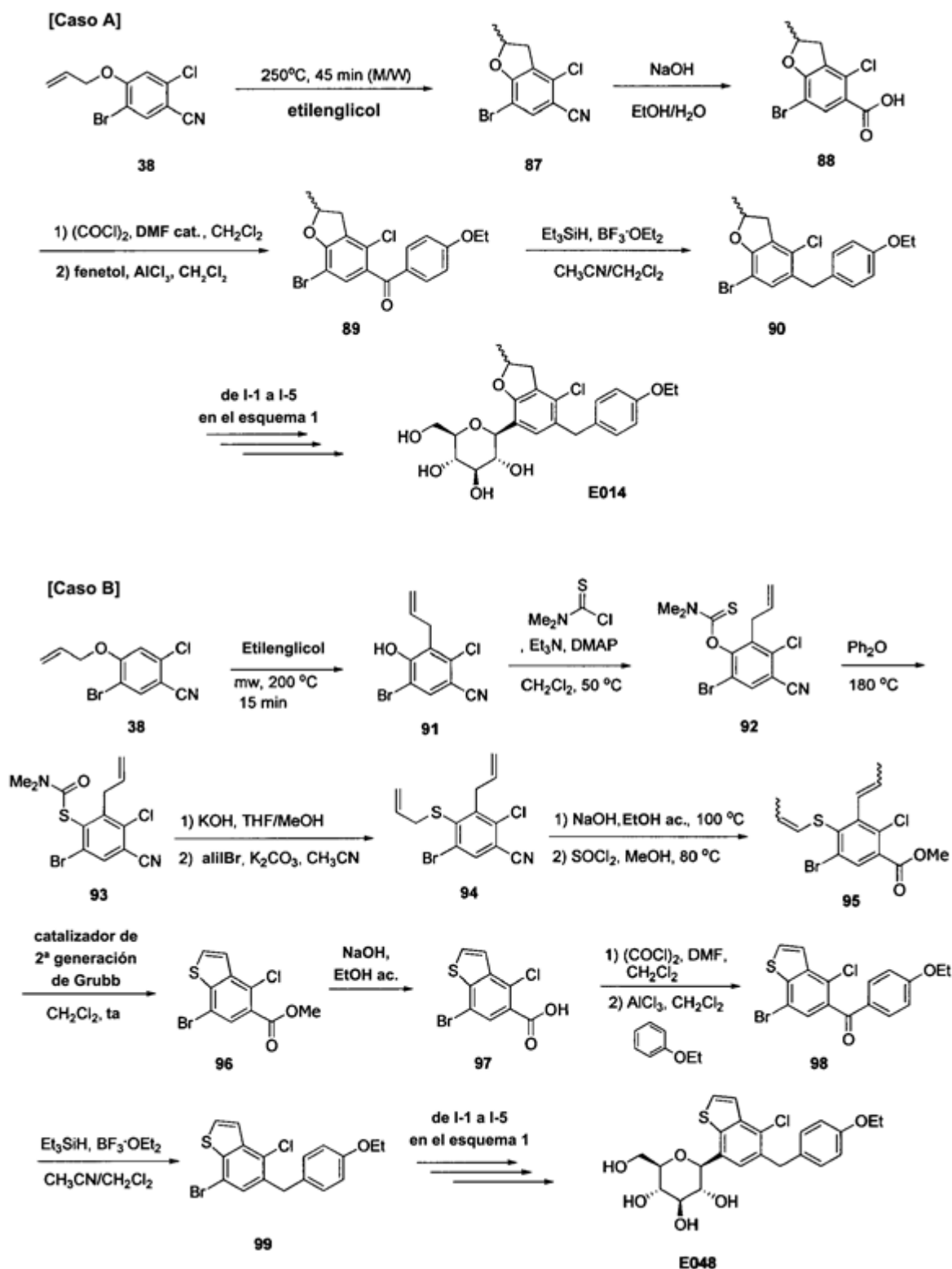


Esquema 12

También se desarrolla otra vía de síntesis a través de la metátesis con cierre de anillo (RCM) para generar diversos restos heterobíciclicos, tal como se muestra en el esquema 12. Se trata el compuesto 71 con $n\text{-BuLi}$ en exceso para producir un producto intermedio 82 que contiene un resto o-hidroxiestireno. Se somete a alquilación el grupo fenol de 82 con bromuro de alilo en condiciones básicas, y seguido por RCM usando catalizador de 2^a generación de Grubbs para dar un compuesto de alqueno ciclado 84. Se realiza la hidrogenación usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno por desbencilación y reducción de alqueno para rendir un compuesto final E023.

**Esquema 13**

Se usa el producto intermedio clave VII-3, referido en el esquema 7, para preparar otros restos heterobíclicos, tal como se muestra en el esquema 13. Se aplica eterificación intramolecular catalizada con paladio usando un ligando de dialquilfosfinobiarilo para la ciclación de VII-3. Se someten a desbencilación posteriormente los heterobíclicos producidos XIII-1 mediante hidrogenación para dar los productos finales XIII-2.

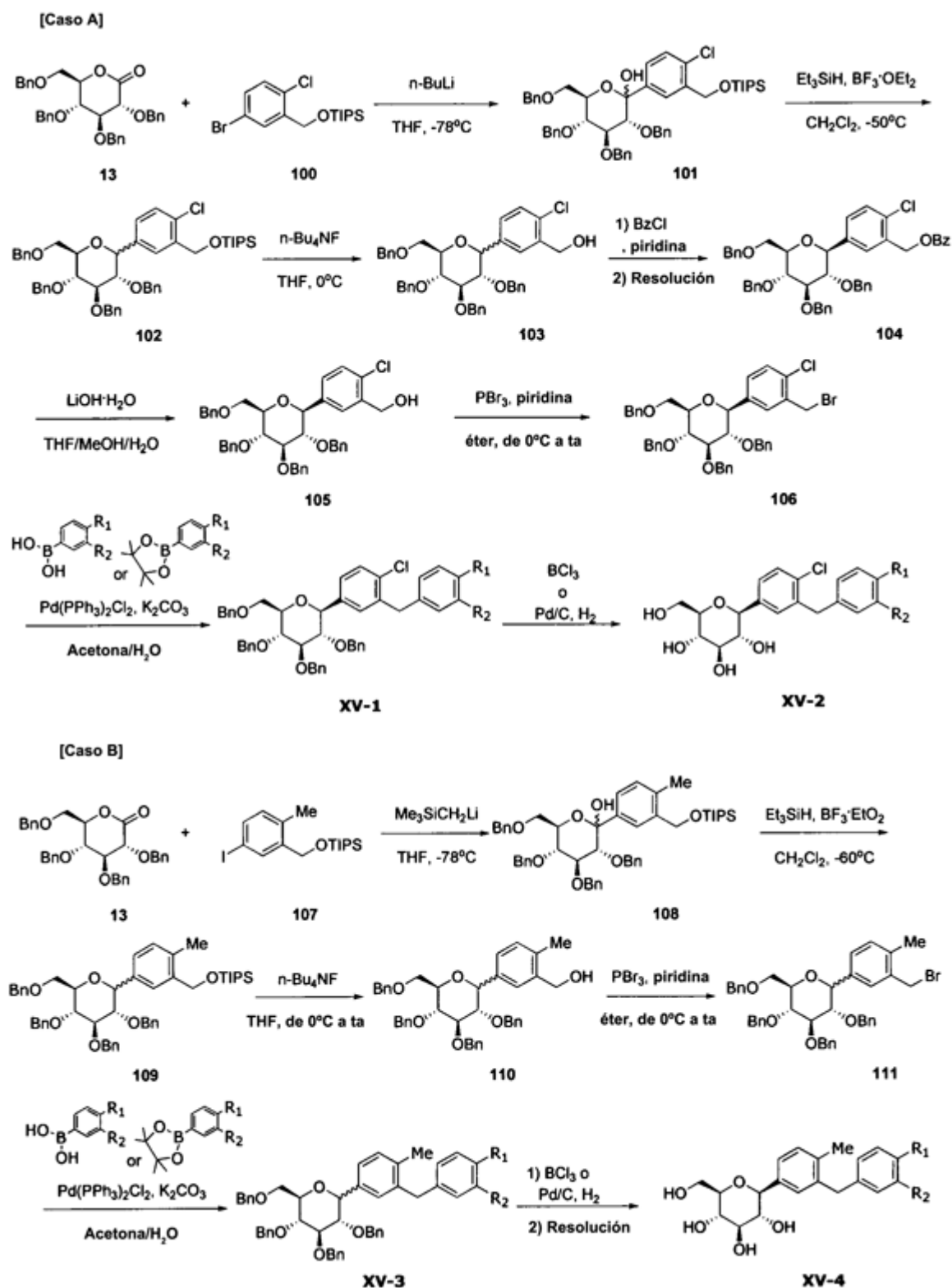


Esquema 14

Se ilustran las vías de síntesis de otros aglicones, que contienen diversos restos heterobíclicos, en el esquema 14. En el caso A (esquema 14), se prepara un resto heterobíclico ramificado a partir del compuesto 38 (consultar el esquema 8). La ciclación intramolecular de un grupo alilo genera un resto dihidrobenzofurano ramificado en metilo del compuesto 87. La hidrólisis posterior con NaOH en etanol acuoso produce el ácido correspondiente 88. El tratamiento de cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF rinde el cloruro de acilo, que se acopla con un compuesto de arilo a través de la reacción de Friedel-Crafts para generar la diarilcetona 89. La reducción de la cetona 89 con Et_3SiH y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ da el aglicón deseado 90. Se acopla este aglicón 90 con la

gluconolactona, se desprotege, se reduce y se purifica hasta el compuesto final E014 (consultar el esquema 1).

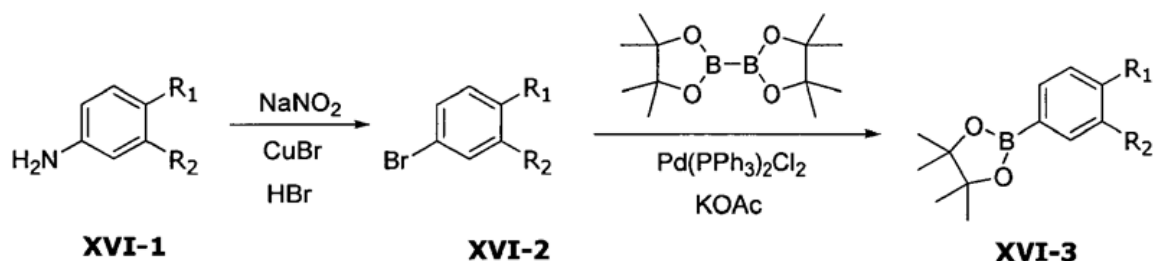
- En el caso B (esquema 14), se prepara un resto benzotiofeno a partir del compuesto 38 (consultar el esquema 8). Se realiza la migración intramolecular de un grupo alilo mediante radiación de microondas para producir el producto intermedio clave 91. Se acopla el compuesto 91 con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en condiciones básicas para generar un tionoéster 92, que se convierte en el tiocarbamato correspondiente 93 a través de la reorganización de Newman-Kwart en condiciones de calentamiento. La hidrólisis de 93 se sigue por la alilación en presencia de K_2CO_3 para dar el compuesto 94. Se convierte de manera eficaz el grupo ciano del compuesto 94 al éster de metilo correspondiente 95 mediante procedimientos convencionales. La ciclación intramolecular del compuesto 95 mediante catalizador de 2ª generación de Grubb genera un resto benzotiofeno 96, que se trata con NaOH en etanol acuoso y cloruro de oxalilo para producir el cloruro de acilo correspondiente. La acilación de Friedel-Crafts del cloruro de acilo con un compuesto de arilo genera la diarilcetona 98. La reducción de la cetona 98 con Et_3SiH y $BF_3 \cdot OEt_2$ da el aglicón deseado 99. Se acopla este aglicón 99 con la gluconolactona, se desprotege, se reduce y se purifica hasta el compuesto final E048 (consultar el esquema 1).



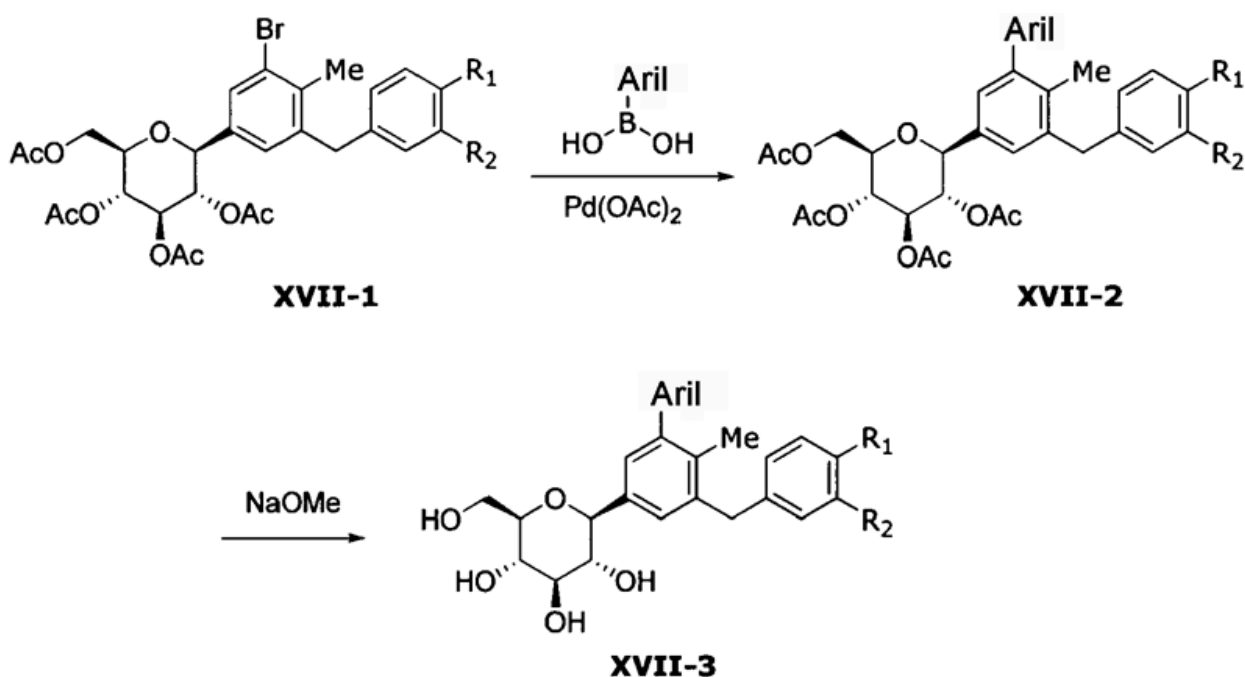
Esquema 15

Tal como se muestra en el esquema 15, pueden incorporarse diversos restos de fenilo en los productos intermedios de bromuro de bencilo (106 en el caso A; 111 en el caso B). Se someten a litiación los compuestos halogenados (100 ó 107) con $n\text{-BuLi}$ y seguido por acoplamiento con lactona perbencilada 13. Se reducen los lactoles resultantes (101 ó 108) mediante Et_3SiH y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Se logra la desprotección de los compuestos 102 y 109 mediante desililación mediada por TBAF para producir alcoholes bencilicos 103 y 110. Tras la esterificación del compuesto 103 mediante cloruro de bencilo en presencia de piridina, se obtiene el isómero β 104 requerido mediante cristalización selectiva a partir de isopropanol. Se hidroliza el isómero β 104 mediante LiOH para dar el alcohol

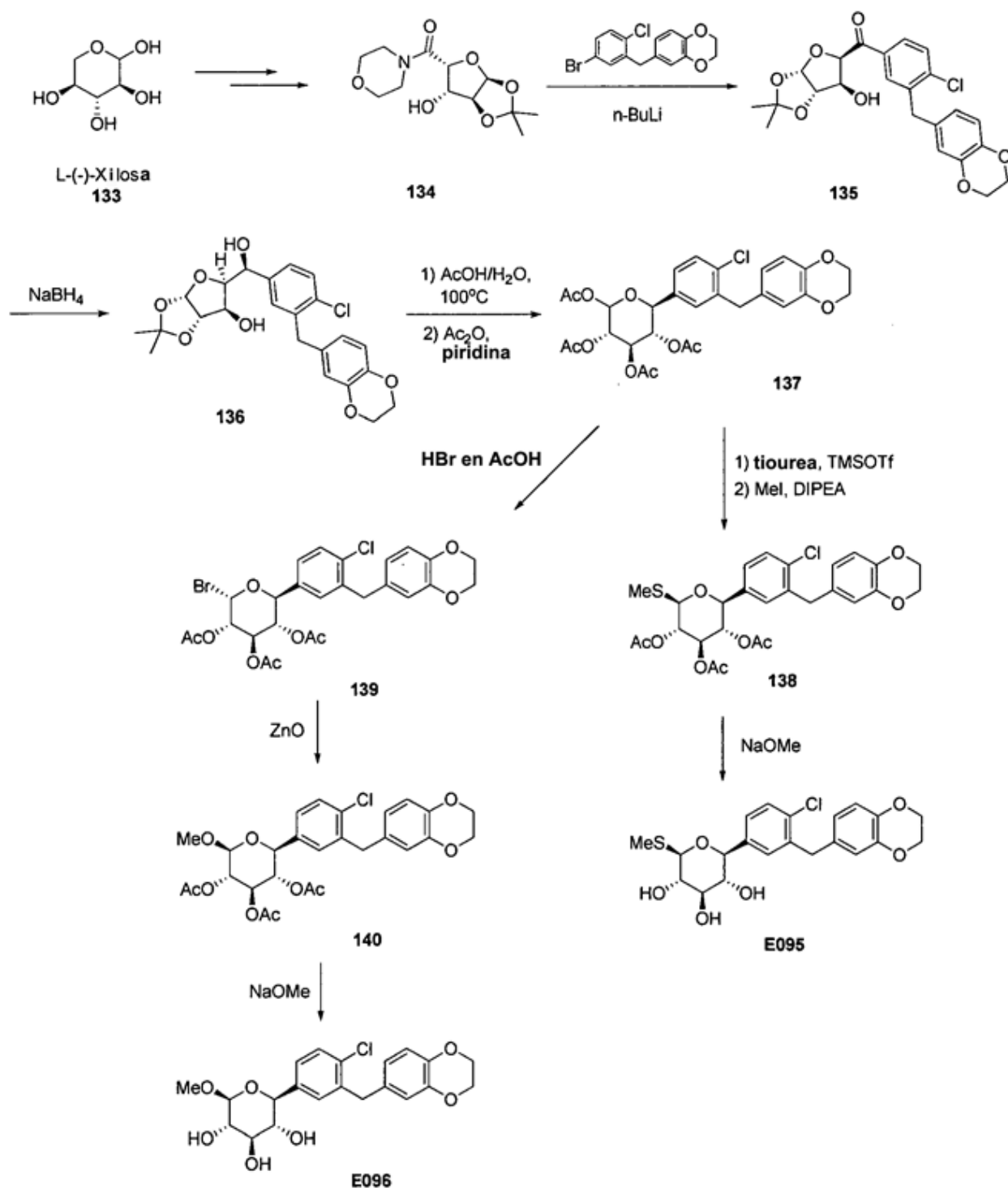
bencílico 105. Se someten a brominación los alcoholes bencílicos (105 y 110) mediante tratamiento de PBr_3 con piridina para generar los bromuros de bencilo correspondientes (106 y 111). La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre los bromuros de bencilo (106 y 111) y compuestos de fenilboro apropiados (compuestos de fenilboro comercialmente no disponibles se preparan en el esquema 16) produce los productos intermedios de difenilmetilo (XV-1 ó XV-3). Se consigue la desbencilación de los compuestos XV-1 y XV-3 mediante hidrogenación con Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno o el tratamiento de BCl_3 a baja temperatura. Se purifican los productos brutos mediante HPLC prep. equipada con una columna de fase inversa para proporcionar isómeros β puros (XV-2 ó XV-4).

**Esquema 16**

Pueden convertirse las anilinas comercialmente disponibles XVI-1 en los bromuros correspondientes XVI-2 a través de la reacción de Sandmeyer con NaNO_2 y CuBr . Se realiza la borilación catalizada con paladio de XVI-2 con bis(pinacolato)diboro para generar el éster fenilborónico deseado XVI-3. Se usan los ésteres borónicos XVI-3 para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki mencionada en los esquemas 8, 10 y 15.

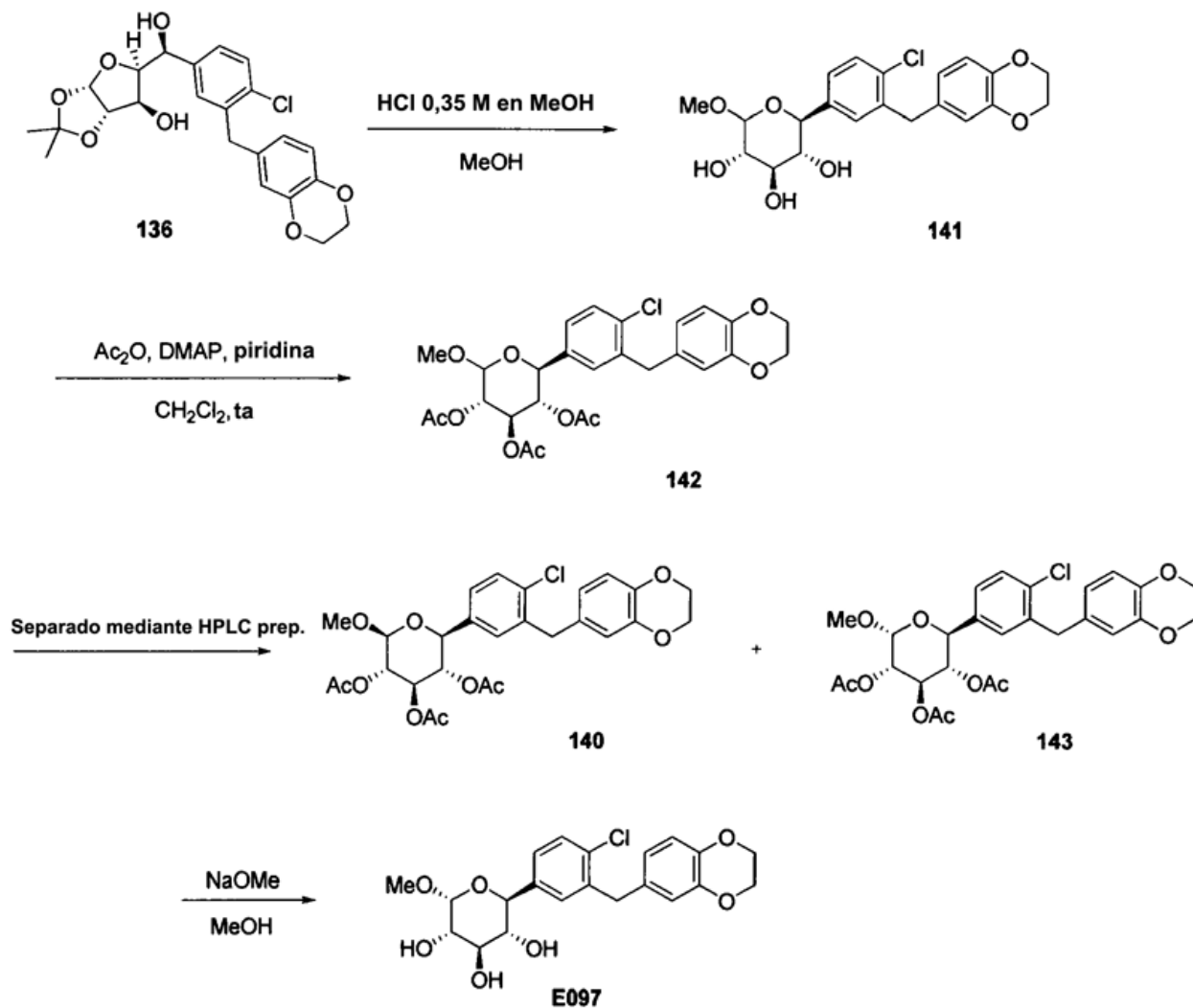
**Esquema 17**

Se usan los bromuros de partida XVII-1, preparados por el método conocido (documento WO2008/101939, ejemplo V), para proporcionar compuestos unidos a arilfenilo XVII-2 a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con ácidos borónicos apropiados. La desacetilación de compuestos XVII-2 con NaOMe produce productos finales XVII-3.

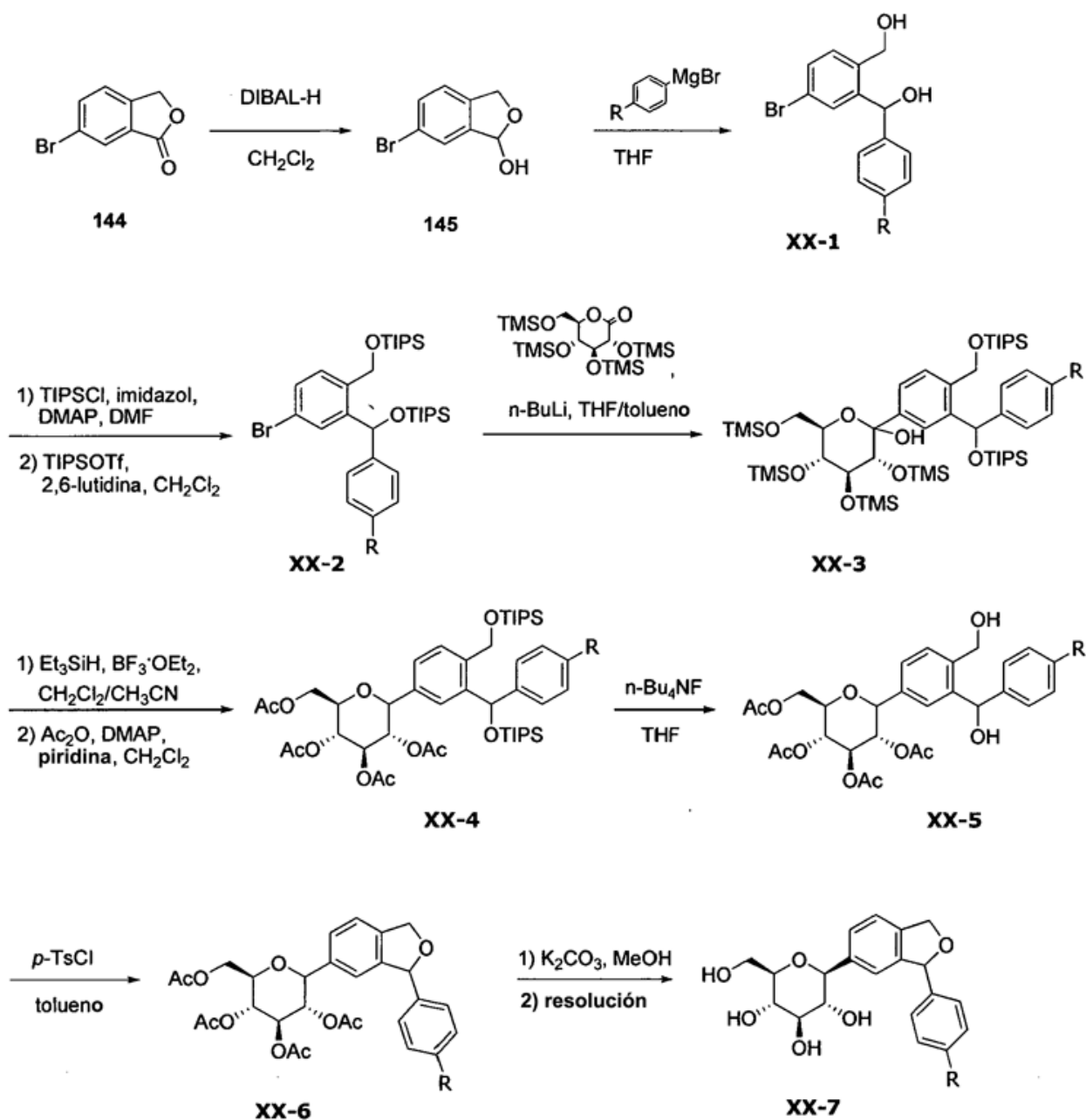
**Esquema 18**

Tal como se muestra en los esquemas 18 y 19, se cambia el núcleo del azúcar principal de D-glucosa a L-xilosa. Se proporciona una amida de morfolino 134 a partir de la L-xilosa 133 a través de los procedimientos conocidos (documento WO 2009/014970 A1). Se acopla un aglicón halogenado mediante el tratamiento de $n\text{-BuLi}$ con la amida de morfolino 134 para generar una cetona 135, que se reduce posteriormente al alcohol correspondiente, producto intermedio clave 136, mediante NaBH_4 . En condiciones ácidas, se cambia la furanosa 136 a una piranosa, y luego se somete a acilación mediante un procedimiento convencional para dar un compuesto peracetilado 137. Se incorpora directamente un grupo tiometilo en el producto intermedio 137 mediante el tratamiento de tiourea y TMSOTf, seguido por la adición de MeI y DIPEA. Se somete a desacetilación la metantiopiranos resultante 138 usando NaOMe para dar el producto final E095. Por otro lado, se prepara una metoxipiranos 140 a través de un bromuro 139. El tratamiento del producto intermedio 137 con HBr en ácido acético proporciona el bromuro de

xilopiranosilo 139, que se convierte en la metoxipiranososa correspondiente 140 con ZnO en metanol. Se consigue la desacetilación con NaOMe para rendir el producto final E096. Se ilustra la vía de síntesis para un compuesto E097, un isómero de metoxipiranososa E096, en el esquema 19. Se separa el producto intermedio isomérico peracetilado 143 a partir de 140 mediante HPLC prep. equipada con un columna inversa.

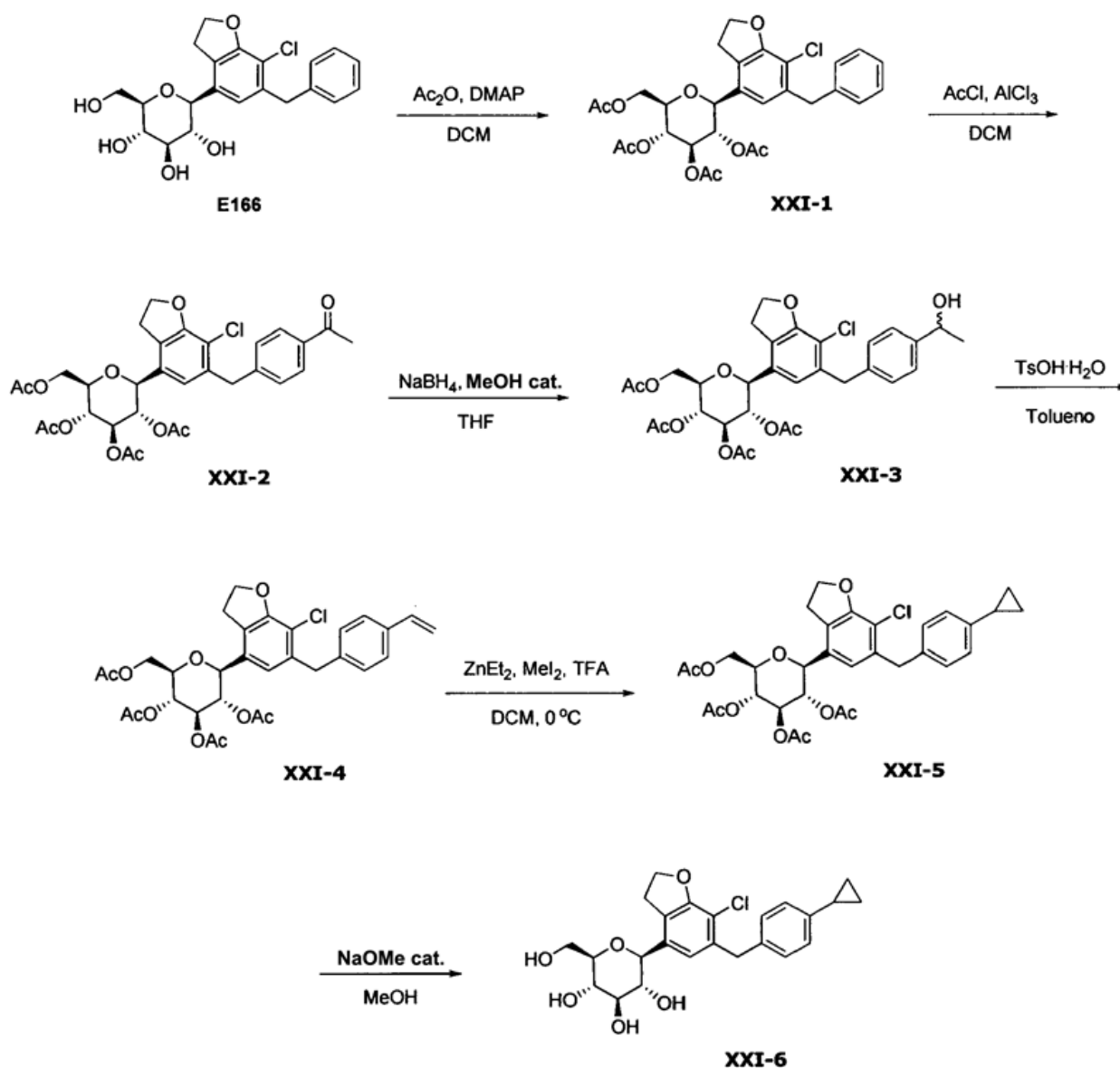


Esquema 19



Esquema 20

Tal como se muestra en el esquema 20, se prepara un resto isodihidrobenzofurano a partir de 6-bromoftalida 144. La reducción del compuesto 144 mediante DIBAL-H produce un lactol 145. La apertura de anillo del lactol 145 mediante adición de un reactivo de Grignard genera el compuesto XX-1, y luego se protegen los alcoholes con TIPSCl y TIPSOTf con el fin de proporcionar el aglicón XX-2. Se somete a litiación el bromuro resultante XX-2 y se acopla con lactona persililada 12 para rendir el lactol correspondiente XX-3. Se consiguen la reducción del lactol y la desililación mediante el tratamiento de Et₃SiH y BF₃·OEt₂, y se somete a acetilación posteriormente con Ac₂O en condiciones básicas para proporcionar un producto intermedio peracetilado XX-4. Se desprotege el grupo de protección restante de XX-4 mediante TBAF. La deshidratación-ciclación del diol producido XX-5 con p-TsCl genera un resto isodihidrofurano del compuesto XX-6. La desacetilación y purificación mediante HPLC prep. equipada con una columna inversa rinde los productos requeridos XX-7.



Tal como se muestra en el esquema 21, se incorporan diversos sustituyentes, tales como acetilo, hidroxietilo, vinilo y ciclopropilo, en posición para del anillo de fenilo no sustituido (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4465-4470).

Sección experimental

- 5 Tal como se usa en el presente documento los símbolos y las convenciones usados que describen los procedimientos, esquemas y ejemplos de la presente invención son coherentes con aquellos usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

Hz (Hercio)

Tr (tiempo de retención)

MeOH (metanol)

TFA (ácido trifluoroacético)

EtOH (etanol)

DMSO (dimetilsulfóxido)

CCF (cromatografía en capa fina)

RP (fase inversa)

i-PrOH (isopropanol)

TEA (triethylamina)

THF (tetrahydrofurano)

EtOAc (acetato de etilo)

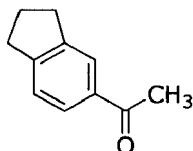
DCM (diclorometano)	HOAc (ácido acético)
DMF (N,N-dimetilformamida)	Ac (acetilo)
CDI (1,1-carbonildiimidazol)	Bn (bencilo)
TES (Trietilsililo)	NBS (N-Bromosuccinimida)
HOBt (1-hidroxibenzotriazol)	
Boc (terc-butiloxycarbonilo)	
mCPBA (ácido metacloroperbenzoico)	
NMM (N-metilmorfolina)	
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)	
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	
HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución)	
EDCI (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)	
DME (1,2-dimetoxietano)	
AIBN (2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo))	
DIEA (N,N'-diisopropiletilamina)	
TIPSCI (cloruro de triisopropilsililo)	
TIPSOTf (trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo)	
TMSI (yodotrimetilsilano)	
TMSOTf (trifluorometanosulfonato de trimetilsililo)	
DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona)	
DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre)	
NMP (1-metil-2-pirrolidinona)	
MW (irradiación de microondas)	

Todas las reacciones se efectúan bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente (ta o t.a.), a menos que se indique lo contrario. Se valoró n-butilitio (Aldrich) con N-bencilbenzamida como indicador. Todos los reactivos se compraron de la calidad comercial más alta y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Todos los experimentos que implicaban compuestos sensibles a la humedad y/o el aire se realizaron en utensilios de vidrio secados en llama o en horno con septos de goma bajo una presión positiva de nitrógeno usando la técnica Schlenck habitual. La reacción en microondas se efectuó con un reactor de microondas Biotage Initiator. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian 400-MR (400 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C) o un espectrómetro Bruker Ultrashield 400 plus (400 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C). Los espectros de RMN se registraron en ppm (δ) en relación a tetrametilsilano ($\delta = 0,00$) como un patrón interno a menos que se indique lo contrario y se notifican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, quint. = pentaplete, sext. = sextuplete, m = multiplete y a = ancho), constante de acoplamiento e integración. Los espectros RMN de ^{13}C estaban referidos al cloroformo- d_1 residual ($\delta = 77,0$) o DMSO- d_6 ($\delta = 39,7$). Los espectros de masas se obtuvieron con un dispositivo de LC-MSD (ESI+) Agilent 6110 cuádruple. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un dispositivo Jeol JMS-700 Mstation (10 kV, HFAB). Las rotaciones ópticas se obtuvieron en un polarímetro digital Rudolph Autopol III. Las purificaciones de HPLC preparativa se realizaron en un sistema de purificación de Gilson. Para la HPLC preparativa, se inyectaron aproximadamente 100 mg de un producto en 1 ml de metanol en una columna SunFire Prep C18 OBD de 5 μm 30x100 mm con un gradiente de 30 min desde el 5 hasta el 90% de acetonitrilo en agua y una velocidad de flujo de 45 ml/min. Se usaron sistemas de purificación Biotage SP1 e Isolera para la cromatografía en columna en fase normal con acetato de etilo y hexano. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice con un tamaño de 230-400 de malla de E. Merck según el procedimiento de Still *et al* (J. Org. Chem. 43, 2923, 1978). Se monitorizaron las reacciones mediante o bien cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254)

usando luz UV y disolución de p-anisaldehído como agentes visualizantes o bien análisis de HPLC en un sistema Agilent 1200 series.

Los siguientes esquemas de síntesis son meramente ilustrativos de los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

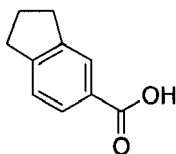
Preparación de los productos intermedios:



1-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-il)etanona (2)

Se añadió gota a gota una mezcla de indano (1, 12,25 ml, 0,10 mol) y AC_2O (11,34 ml, 0,12 mol) durante 1 h a una suspensión de AlCl_3 (26,7 g, 0,2 mol) en DCM (100 ml) a 0°C . Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se extinguió mediante adición lenta de agua (20~30 ml) y HCl 1 M (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y disolución de NaHCO_3 saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se secó el producto 2 bruto a alto vacío y se usó sin purificación adicional (16,1 g, 0,10 mol, 100%).

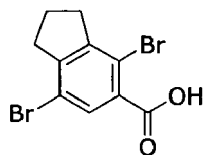
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,12 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161.



Ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxílico (3)

Se añadió bromo (20,5 ml, 0,4 mol) a una disolución de KOH (72,9 g, 1,3 mol) en agua (250 ml) a 0°C . A la disolución resultante se le añadió lentamente el compuesto 2 (16,0 g, 0,1 mol) a 0°C . Se calentó la mezcla de reacción a 55°C durante la noche y se extinguió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (14,8 g, 0,094 mol). Se acidificó la mezcla hasta pH 2~3 con HCl conc. (40~50 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Se secó el producto 3 bruto a alto vacío y se usó sin purificación adicional (15,4 g, 0,095 mol, 95%).

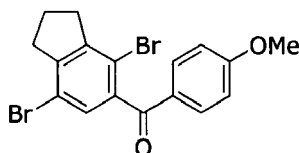
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s a, -COOH, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 2,13 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 163.



Ácido 4,7-dibromo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxílico (4)

A una mezcla del compuesto 3 (5,0 g, 30,8 mmol) y HNO_3 conc. (20,0 ml) en ácido acético (92 ml) se le añadió gota a gota bromo (4,6 ml, 62,1 mmol) y AgNO_3 (12,3 g, 72,6 mmol) en agua (31 ml). Tras agitarse a ta durante la noche, se extinguió la reacción con salmuera (250 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (450 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se secó el producto 4 bruto a alto vacío y se usó sin purificación adicional (8,5 g, 26,7 mmol, 87%).

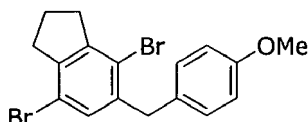
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,16 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.



(4,7-Dibromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(4-metoxifenil)metanona (5-1)

A una mezcla del ácido 4 bruto (12,1 g, 37,9 mmol) y cantidades catalíticas de DMF (0,45 ml) en DCM (63 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,95 ml, 56,8 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h y se evaporó a vacío para proporcionar un cloruro de acilo bruto (compuesto 5). A una disolución del compuesto 5 en DCM (67 ml) se le añadió anisol (4,23 ml, 38,8 mmol) a 0°C. Tras agitarse durante 5 min, se añadió en porciones AlCl_3 (5,2 g, 38,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta ta y se agitó a ta durante la noche. Tras enfriarse hasta 0°C, se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH_4Cl saturada (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5-1 (3,9 g, 9,5 mmol, 25%).

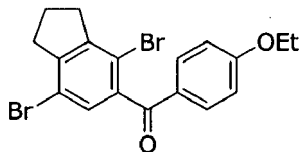
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 4H), 2,19 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.



4,7-Dibromo-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-indeno (6)

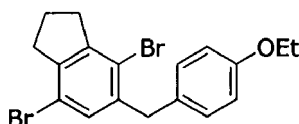
- 15 A una disolución de cetona 5-1 (3,9 g, 9,5 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (31 ml/31 ml) se le añadieron trietilsilano (4,8 ml, 28,5 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (3,7 ml, 28,5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla se le añadió disolución de K_2CO_3 saturada (50 ml) lentamente y se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 6 (3,2 g, 8,1 mmol, 85%).

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H).



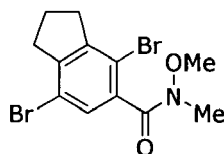
(4,7-Dibromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(4-etoxifenil)metanona (7)

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.



4,7-Dibromo-5-(4-etoxibencil)-2,3-dihidro-1H-indeno (8)

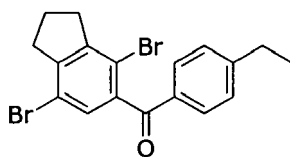
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



- 30 4,7-Dibromo-N-metoxi-N-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida (9)

- 35 A una disolución de ácido 4 (4,8 g, 15,0 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se le añadieron EDCI (3,83 g, 20 mmol), HOBT (2,70 g, 20 mmol), NMM (8,8 ml, 80 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina-HCl (1,95 g, 20 mmol) a ta. Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 9 (0,27 g, 0,73 mmol, 7%).

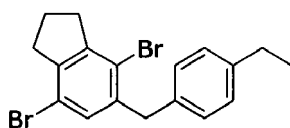
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,10-3,04 (m, 4H), 2,14 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.



(4,7-Dibromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)(4-etilfenil)metanona (10)

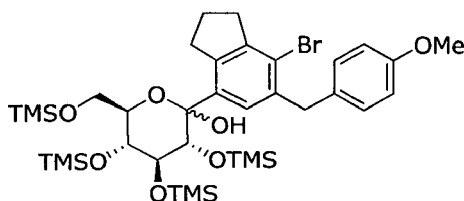
A una disolución de amida 9 (0,27 g, 0,73 mmol) en THF anhidro (2,7 ml) se añadió gota a gota bromuro de 4-etilfenilmagnesio (3,65 ml de 0,5 M en THF, 1,83 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 10 (0,25 g, 0,62 mmol, 85%).

[M+H]⁺ 409.



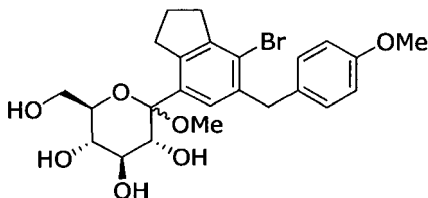
4,7-Dibromo-5-(4-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-indeno (11)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 7,09 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,08-2,99 (m, 4H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



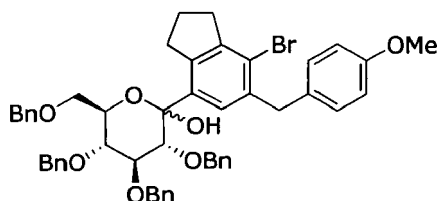
(3R,4S,5R,6R)-2-(7-Bromo-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-ol (14)

A una disolución de bromuro 6 (0,92 g, 2,32 mmol) en THF anhidro (12,3 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 1,21 ml, 3,02 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla durante 0,5-1 h a la misma temperatura. Luego se añadió gota a gota una disolución de gluconolactona protegida con TMS (1,41 g, 3,02 mmol) en THF (6 ml), y se agitó la mezcla durante 3 h a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH₄Cl saturada (15 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 14 bruto, que se usó sin purificación adicional (2,03 g, 2,59 mmol, 111%). CCF (10% de EtOAc/hexano) R_f=0,33.



(3R,4S,5S,6R)-2-(7-Bromo-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (15)

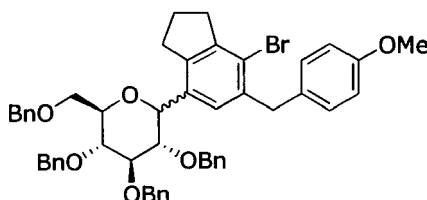
A una disolución de alcohol 14 bruto (2,03 g) en THF anhidro (11,9 ml) se le añadieron CH₃SO₃H (0,6 N en MeOH, 7,0 ml, 4,18 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó lentamente la mezcla hasta -40°C durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NaHCO₃ saturada (15 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 15 bruto, que se usó sin purificación adicional (0,94 g, 1,85 mmol, 80%). [M-OMe]⁺ 477.



(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(7-bromo-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tetrahidro-2H-pirano-2-ol (16)

A una disolución de bromuro 6 (3,21 g, 8,10 mmol) en THF anhidro (28,3 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 3,40 ml, 8,51 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla durante 0,5-1 h a la misma temperatura. Luego se añadió gota a gota una disolución de gluconolactona perbencilada 13 (4,37 g, 8,10 mmol) en THF (9,6 ml), y se agitó la mezcla durante 3 h a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH_4Cl saturada (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 16 bruto, que se usó sin purificación adicional (6,96 g, 8,13 mmol, 100%).

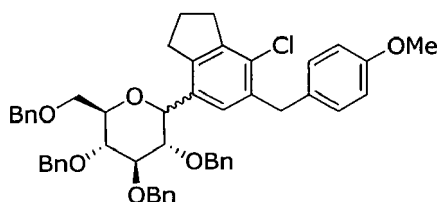
CCF (25% de EtOAc/hexano) $R_f=0,24$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 877.



(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(7-bromo-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tetrahidro-2H-pirano (17)

A una disolución del producto intermedio 16 (6,96 g, 8,13 mmol) en CH_2Cl_2 (40,1 ml) se le añadieron trietilsilano (3,24 ml, 16,2 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (2,55 ml, 16,2 mmol) a -60°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta -30°C durante 3 h. A la mezcla se le añadió disolución de K_2CO_3 saturada (50 ml) lentamente y se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio deseado 17 (2,87 g, 3,42 mmol, 42%).

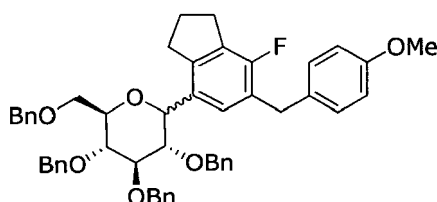
CCF (25% de EtOAc/hexano) $R_f=0,53$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 863.



(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tetrahidro-2H-pirano (18)

A una disolución del producto intermedio 17 (0,76 g, 0,91 mmol) en DMF (3,8 ml) se le añadieron Cu(I)Cl (2,24 g, 22,6 mmol). Se agitó la mezcla a 120°C durante 4 h. Se extinguió la mezcla de reacción con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 18 bruto, que se usó sin purificación adicional (0,77 g, 0,97 mmol, 106%).

$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 817.

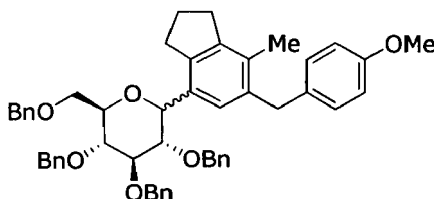


(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(7-fluoro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)tetrahidro-2H-pirano (19)

il)tetrahydro-2H-pirano (19)

A una disolución del producto intermedio 17 (1,01 g, 1,2 mmol) en THF anhidro (12,0 ml) se le añadieron gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,77 ml, 1,92 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla durante 20 min a la misma temperatura. Luego se añadió gota a gota una disolución de N-fluorobencenosulfonimida (0,68 g, 2,16 mmol) en THF (3,0 ml), y se agitó la mezcla durante 1 h a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NaCl saturada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 19 bruto, que se usó sin purificación adicional (0,95 g, 1,21 mmol, 101%).

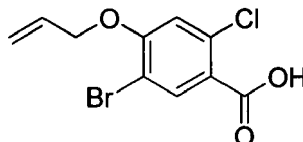
[M+Na]⁺ 801.



(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(6-(4-metoxibencil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-yl)tetrahydro-2H-pirano (20)

A una disolución del producto intermedio 17 (0,95 g, 1,13 mmol) en THF anhidro (12,0 ml) se le añadieron gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,72 ml, 1,81 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla durante 0,5 h a la misma temperatura. Luego se añadió gota a gota una disolución de yodometano (0,13 ml, 2,03 mmol) en THF (1,0 ml), y se calentó lentamente la mezcla hasta 0°C durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de HCl 1 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 20 bruto, que se usó sin purificación adicional (0,88 g, 1,13 mmol, 100%).

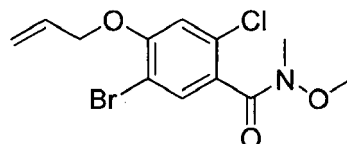
[M+Na]⁺ 797.



Ácido 4-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoico (21)

Se agitó una mezcla de compuesto 38 (15,6 g, 57,4 mmol) y NaOH (80,0 g, 2,11 mol) en EtOH (220 ml) y agua (110 ml) durante 6 horas a reflujo. Se concentró a vacío la mezcla enfriada y se diluyó con agua (400 ml). Se enfrió la mezcla hasta 5°C y se acidificó con HCl conc. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración. Se disolvió el sólido con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un producto 21 bruto (17,0 g, 100%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,52 (dq, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 5,39 (dq, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 4,68 (dt, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H).

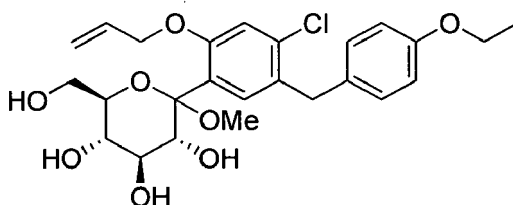


4-(Aliloxi)-5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (22)

A una suspensión de ácido 4-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoico 21 (5,0 g, 17,2 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron N,O-dimetilhidroxilamina HCl (2,1 g, 20,6 mmol), EDCI (4,9 g, 25,8 mmol), HOBT (4,7 g, 34,4 mmol) y NMM (9,5 ml, 86,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 15 horas y se evaporó a vacío para retirar los compuestos volátiles. Se extrajo la mezcla con EtOAc/H₂O (100 ml/100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con hexano (100 ml) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se precipitó el sólido, se filtró, se lavó con hexano (50 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto deseado (5,5 g, 95%).

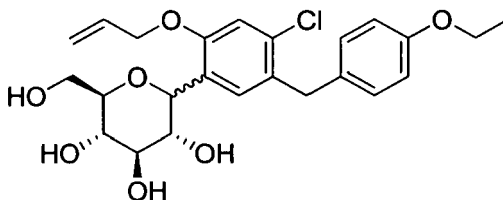
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,15-6,01 (m, 1H), 5,53 (ddd, J = 17,3 Hz, 3,0 Hz, 1,7 Hz, 1H), 5,39 (ddd, J = 10,6 Hz, 2,8 Hz, 1,4 Hz, 1H), 4,70 (dt, J = 4,2 Hz, 1,6 Hz, 2H), 3,57 (s a, 3H), 3,35 (s a, 3H);

[M+Na]⁺ 334.



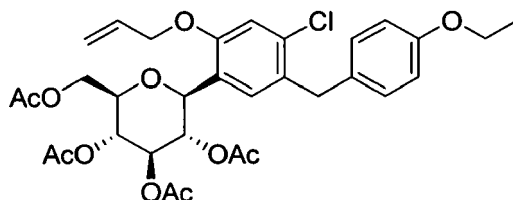
(3R,4S,5S,6R)-2-(2-(Aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (23)

Se preparó el compuesto 23 en el esquema 14 a partir de ácido 4-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoico (21).



(3R,4R,5S,6R)-2-(2-(Aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (24)

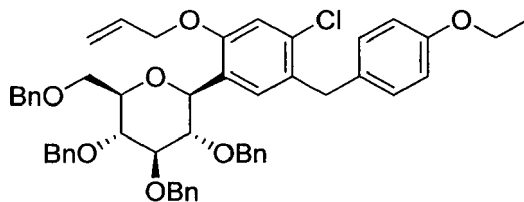
A una disolución de compuesto 23 bruto (7,14 g 14,4 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃CN (75 ml/75 ml) se le añadieron trietilsilano (4,6 ml, 28,9 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (3,6 ml, 28,9 mmol) a -55°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta 0°C. A una mezcla se le añadió disolución ac. de NaHCO₃ saturada (75 ml) para extinguir la reacción y se evaporó la mezcla a vacío para retirar el CH₂Cl₂ y CH₃CN. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el (3R,4R,5S,6R)-2-(2-(aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol bruto (24, 6,36 g) a la siguiente etapa sin purificación adicional.



15 Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(2-(aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (25)

A una disolución del compuesto 24 bruto (6,36 g) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron Ac₂O (13,0 ml, 137,0 mmol), Et₃N (20,0 ml, 137,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar los compuestos volátiles. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml), se lavó con H₂O (100 ml), disolución de HCl 1 N ac. (100 ml) y salmuera (100 ml) sucesivamente. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. Se recrystalizó el residuo con EtOH (50 ml). Se precipitó el producto deseado y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con EtOH frío (50 ml) y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título 25 (1,37 g).

[M+Na]⁺ 655.



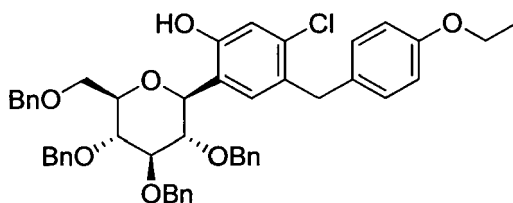
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(Aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-pirano (26)

A una suspensión de acetato 25 (1,37 g, 2,16 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaOMe (25% en peso en MeOH, 0,5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió AcOH glacial a la mezcla para acidificar la mezcla. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se llevó el ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-

(aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (25-1) bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución del compuesto 25-1 bruto y bromuro de bencilo (2,6 ml, 21,6 mmol) en THF/DMF (30 ml/10 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,3 g, 32,4 mmol) en porciones a 0°C. Se elevó gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a t.a. durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió disolución de NH₄Cl saturada acuosa (150 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto deseado 26 (1,50 g, 85% (2 etapas)).

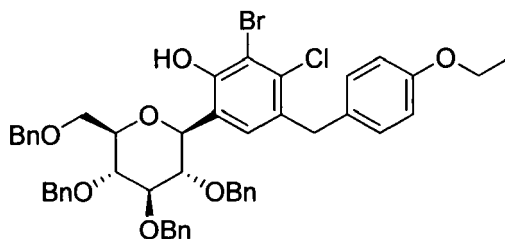
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,23 (m, 14H), 7,21-7,11 (m, 5H), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,83 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,02-5,91 (m, 1H), 5,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,61-4,48 (m, 7H), 3,95-3,86 (m, 5H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 847.



5-Cloro-4-(4-etoxibencil)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (27)

A una suspensión de compuesto 26 (1,50 g, 1,82 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,22 g, 0,18 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaBH₄ (0,56 g, 14,6 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta t.a. lentamente y se agitó a t.a. durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió disolución de NH₄Cl saturada acuosa (50 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto del título 27 (0,98 g, 68%).

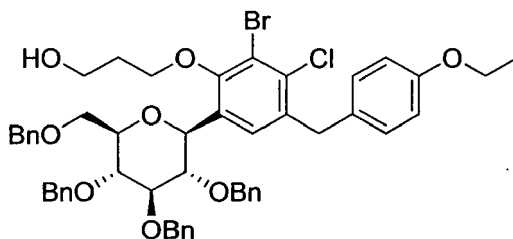
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,38-7,18 (m, 16H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 4,94-4,79 (m, 3H), 4,59-4,42 (m, 4H), 4,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,02-3,82 (m, 5H), 3,79-3,63 (m, 5H), 3,57-3,49 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 807.



2-Bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (28)

A una disolución de fenol 27 (0,98 g, 1,24 mmol) en AcOH (12 ml) se le añadieron Et₃N (0,37 ml, 1,86 mmol) y bromo (77 µl, 1,50 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 12 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió disolución de NH₄Cl saturada acuosa (30 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con H₂O (50 ml x 2), disolución de NaHCO₃ saturada acuosa (100 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el 2-bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol bruto (28, 1,08 g) a la siguiente etapa sin purificación adicional.

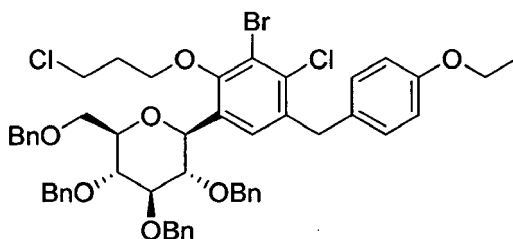
[M+Na]⁺ 885.



3-(2-Bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenoxi)propan-1-ol (29)

A una suspensión de compuesto 28 bruto (1,33 g, 1,54 mmol) y K_2CO_3 (0,322 g, 2,31 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió 3-bromopropanol (0,30 ml, 2,31 mmol) a t.a. Se agitó la mezcla a 55°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se separó por filtración para retirar las sales inorgánicas. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto del título 29 (1,47 g, 100%).

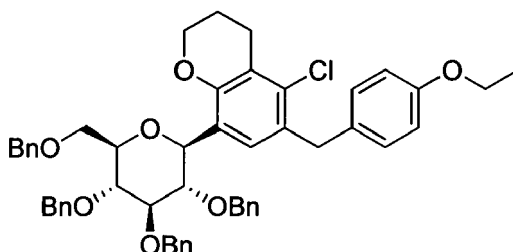
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,22 (m, 13H), 7,21-7,11 (m, 6H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,59-4,42 (m, 3H), 4,10-3,94 (m, 6H), 3,93-3,75 (m, 5H), 3,55-3,49 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 6,9 Hz, 5,3 Hz, 1H), 2,11 (quint, J = 6,0 Hz, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 943.



(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(3-bromo-4-cloro-2-(3-cloropropoxi)-5-(4-etoxibencil)fenil)tetrahydro-2H-pirano (29-1)

A una suspensión de bromuro 29 (1,47 g, 1,59 mmol) en CH_3CN (25 ml) se le añadieron trifenilfosfina (1,1 g, 3,98 mmol) y CCl_4 (2,5 ml) a t.a. Se agitó la mezcla a 55°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto deseado 29-1 (1,03 g, 70%).

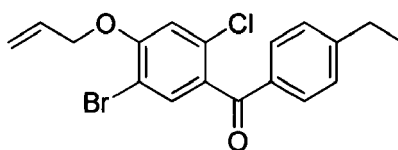
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,22 (m, 13H), 7,21-7,10 (m, 6H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 4H), 4,10-4,03 (m, 4H), 3,99-3,91 (m, 4H), 3,88-3,65 (m, 7H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 961.



5-Cloro-6-(4-etoxibencil)-8-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)cromano (30)

A una disolución de cloruro 29-1 (1,03 g, 1,09 mmol) en THF (30 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,87 ml, 2,18 mmol) a -78°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 12 horas. A las mezclas se les añadió disolución de NH_4Cl saturada acuosa (50 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto del título 30 (255 mg, 28%).

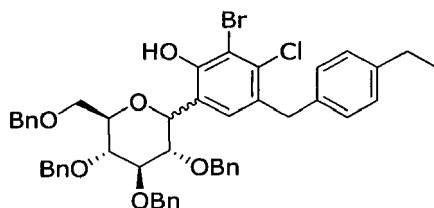
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,23 (m, 13H), 7,21-7,07 (m, 6H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,96-4,83 (m, 3H), 4,68-4,61 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 12,6 Hz, 11,6 Hz, 2H), 4,09-3,91 (m, 8H), 3,83-3,69 (m, 4H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 847.



(4-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorofenil)(4-etilfenil)metanona (31)

A una disolución de amida de Weinreb 22 (4,5 g, 13,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió bromuro de 4-etilfenilmagnesio (0,5 M en THF, 50,8 ml, 26,9 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta t.a. lentamente y se agitó a t.a. durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió disolución de NH₄Cl saturada acuosa (100 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con hexano (100 ml) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se precipitó el sólido, se filtró, se lavó con hexano (50 ml) y se secó a alto vacío para obtener el producto del título (4,30 g, 73%).

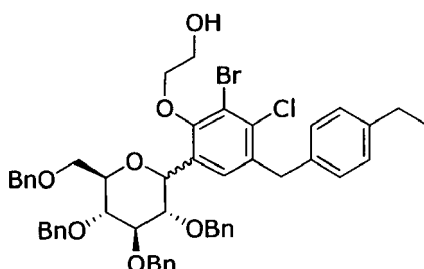
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,18-6,03 (m, 1H), 5,55 (ddd, J = 17,3 Hz, 3,0 Hz, 1,7 Hz, 1H), 5,41 (ddd, J = 10,6 Hz, 2,8 Hz, 1,4 Hz, 1H), 4,71 (dt, J = 4,2 Hz, 1,6 Hz, 2H), 2,77 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 379.



2-Bromo-3-cloro-4-(4-etilbencil)-6-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenol (32)

A una mezcla de 5-cloro-4-(4-etilbencil)-2-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenol (3,0 g, 3,90 mmol) y TEA (1,63 ml) en ácido acético (20,1 ml) se le añadió gota a gota bromo (0,30 ml, 5,85 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse durante 2 h a ta, se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH₄Cl saturada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 32 (2,99 g, 3,53 mmol, 90%).

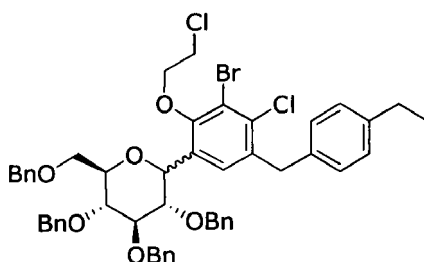
[M+Na]⁺ 871.



2-(2-Bromo-3-cloro-4-(4-etilbencil)-6-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenoxi)etanol (33)

A una mezcla del producto intermedio 32 (2,99 g, 3,53 mmol) y K₂CO₃ (0,73 g, 5,29 mmol) en acetona (35 ml) se le añadió 2-bromoetanol (0,38 ml, 5,29 mmol) a ta. Tras agitarse durante 15 h a 50°C, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta. Se retiró el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 33 bruto, que se usó sin purificación adicional (3,04 g, 3,41 mmol, 97%).

[M+Na]⁺ 915.

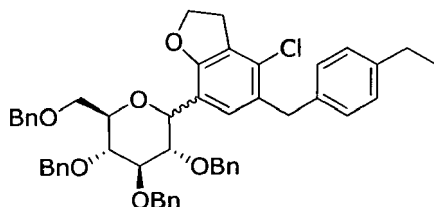


(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(3-bromo-4-cloro-2-(2-cloroetoxy)-5-(4-etilbencil)fenil)tetrahydro-2H-pirano (34)

A una disolución del producto intermedio 33 (3,04 g, 3,41 mmol) se le añadieron trifenilfosfina (2,23 g, 8,52 mmol) y CCl₄ (3,7 ml). Tras agitarse durante 2 h a 55°C, se separó por evaporación el disolvente. Se disolvió el residuo en

EtOAc (100 ml), se lavó con disolución de NaHCO_3 saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 34 (1,62 g, 1,78 mmol, 52%).

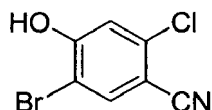
$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 933.



4-Cloro-5-(4-etilbencil)-7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano (35)

A una disolución del producto intermedio 34 (1,18 g, 1,30 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,78 ml, 1,94 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó lentamente la mezcla hasta 0°C y se agitó durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 35 bruto, que se usó sin purificación adicional (1,03 g, 1,30 mmol, 100%).

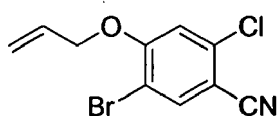
$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 817.



5-Bromo-2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (37)

A una disolución de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (10 g, 65,1 mmol) en CH_3CN (200 ml) se le añadió $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (6,33 g, 71,6 mmol) y NBS (16,2 g, 94,1 mmol) a -30°C . Tras agitarse durante 18 horas a temperatura ambiente, se extinguió la mezcla con disolución de NaHSO_4 saturada ac. y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 37 (10,5 g, 66%) como un sólido blanco.

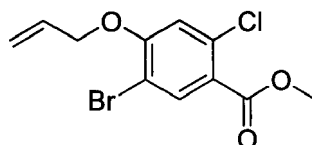
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 7,17 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.



4-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzonitrilo (38)

Se agitó una mezcla de compuesto 37 (20,5 g, 88,1 mmol), bromuro de alilo (11,2 ml, 132 mmol) y K_2CO_3 (24,4 g, 176 mmol) en acetona (440 ml) durante 3 horas a reflujo. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 38 (15,6 g, 65%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H), 5,51 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,30 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,68 (dt, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.

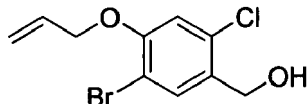


4-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (39)

A una disolución de compuesto 21 (17,0 g, 58,0 mmol) en MeOH (380 ml) se le añadió gota a gota SOCl_2 (21,1 ml, 291 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min y luego, se agitó a 0°C durante 14 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se vertió en una disolución de NaHCO_3 saturada ac. y se extrajo

con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto 39 bruto (17,7 g, 99%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,50 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,37 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,66 (dt, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.



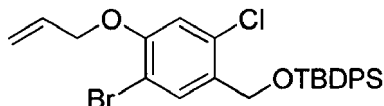
5

(4-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorofenil)metanol (40)

A una disolución de compuesto 40 (17,7 g, 58,0 mmol) en THF (230 ml) se le añadió gota a gota LiBH_4 (2,0 M en THF, 72,5 ml, 145 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C y luego, se agitó durante 5 horas a reflujo. A una mezcla enfriada se le añadió MeOH (50 ml) a 0°C y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto 40 bruto (16,2 g, 100%) como un aceite incoloro.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,49 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,34 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,60 (dt, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H).

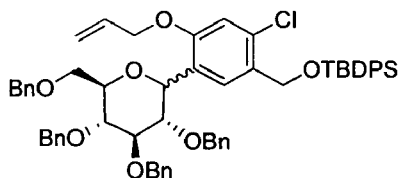


15 (4-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorobenciloxi)(terc-butil)difenilsilano (41)

A una mezcla de compuesto 40 (16,2 g, 58,0 mmol) e imidazol (5,17 g, 75,8 mmol) en THF (116 ml) se le añadió terc-butildifenilclorosilano (TBDPSCI) (19,4 ml, 75,8 mmol) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto protegido con TBDPS deseado 41 (26,6 g, 88%) como un aceite incoloro.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,49 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,33 (dq, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,59 (dt, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H), 1,11 (s, 9H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 515.



25

((2R,3R,4R,5S)-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(aliloxi)-2-clorobenciloxi)(terc-butil)difenilsilano (43)

Etapa 1) A una disolución de compuesto de bromuro 41 (5,53 g, 10,7 mmol) en THF (60 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 4,66 ml, 11,67 mmol), y se agitó la mezcla durante 40 min a la misma temperatura. Luego se añadió gota a gota una disolución de gluconolactona protegida con bencilo (5,24 g, 9,73 mmol) en THF (10 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición de cloruro de amonio saturado. Tras completarse la adición, se elevó gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto 42 (9,57 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

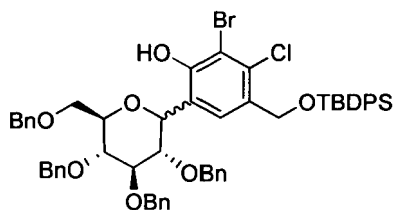
30

35

$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 997.

Etapa 2) A una disolución de compuesto 42 bruto (6,57 g, 6,73 mmol) en CH_2Cl_2 (42 ml) se le añadieron trietilsilano (1,61 ml, 10,0 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (1,26 ml, 10,0 mmol) a -60°C . Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta -20°C . A una mezcla se le añadió disolución de K_2CO_3 saturada ac. (20 ml) para extinguir la reacción y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 43 (1,81 g, 27%) como un aceite incoloro. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 981.

40

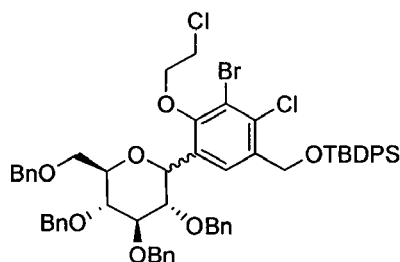


6-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-2-bromo-4-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-3-clorofenol (45)

5 Etapa 1) A una mezcla de compuesto 43 (1,81 g, 1,88 mmol) y Pd(PPh)_3 (427 mg, 0,37 mmol) en THF (25 ml) se le añadió NaBH_4 (569 mg, 15,0 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se la extinguió con disolución de NH_4Cl saturado acuoso. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto 44 (1,5 g, 86%), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 941.

10 Etapa 2) A una disolución de compuesto 44 (2,19 g, 2,38 mmol) en AcOH (12 ml) se le añadieron TEA (0,497 ml, 3,57 mmol) y Br_2 (0,146 ml, 2,85 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 horas. A una mezcla se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 45 (2,05 g, 79%) como un aceite incoloro.

$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1019.



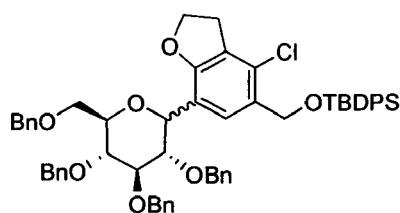
((2R,3R,4R,5S)-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-bromo-2-cloro-4-(2-cloroetoxi)benciloxi)(terc-butildifenilsilano) (46)

20 Etapa 1) Se agitó una mezcla de compuesto 45 (2,0 g, 1,85 mmol), 2-bromoalcohol (0,196 ml, 2,77 mmol) y K_2CO_3 (511 mg, 3,70 mmol) en acetona (10 ml) durante 18 horas a reflujo. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto 45-1 bruto (1,9 g, 100%) como un aceite marrón.

$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1063.

25 Etapa 2) Se agitó una mezcla de compuesto 45-1 (2,4 g, 2,3 mmol), trifenilfosfina (1,50 g, 5,76 mmol) y CCl_4 (2,40 ml, 27,6 mmol) en CH_3CN (23 ml) durante 2 horas a reflujo. Se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 46 (1,3 g, 53%) como un aceite incoloro.

30 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1081.

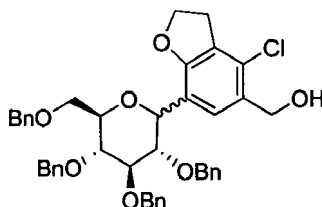


((7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)(terc-butildifenilsilano) (47)

A una disolución de compuesto 46 (1,3 g, 1,22 mmol) en THF (12 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en

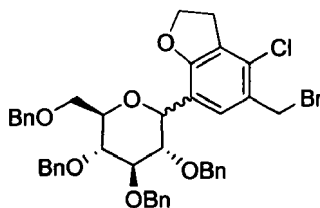
hexano, 0,73 ml, 1,83 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 18 horas a -78°C hasta 5°C . Se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 47 (827 mg, 71%) como un aceite incoloro, que contenía un isómero β principal como una razón $\alpha:\beta=1:3$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72-7,69 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 18H), 7,22-7,15 (m, 6H), 6,92-6,99 (m, 2H), 4,98-4,87 (m, 3H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,66-4,41 (m, 7H), 4,032 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 3,86-3,59 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 1,10 (s, 9H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 967$.



(7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol (48)

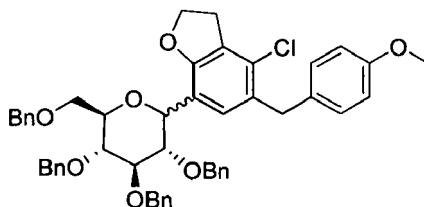
A una disolución de compuesto 47 (827 mg, 0,87 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 M en THF, 2,17 ml, 2,17 mmol) a 0°C . Tras agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 48 (578 mg, 93%) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{Na}]^+ 729$.



7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(bromometil)-4-cloro-2,3-dihidrobenzofurano (49)

A una disolución de compuesto 48 (578 mg, 0,81 mmol) en Et_2O (14 ml) se añadió piridina (0,007 ml, cat.) y tribromuro de fósforo (0,038 ml, 0,40 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse durante 20 horas a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto 49 bruto (654 mg) como un aceite amarillo.

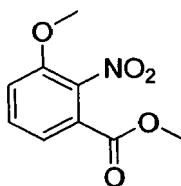
$[\text{M}+\text{Na}]^+ 791$.



4-Cloro-5-(4-metoxibencil)-7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano (50)

A una mezcla de compuesto 49 (623 mg, 0,81 mmol), K_2CO_3 (447 mg, 3,24 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (306 mg, 2,02 mmol) en acetona (7,5 ml) y H_2O (2,5 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (56 mg, 0,08 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min y luego, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 50 (407 mg, 62%) como un aceite incoloro.

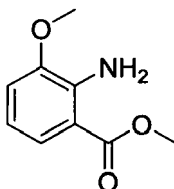
$[\text{M}+\text{Na}]^+ 819$.



3-Metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (52)

5 A una mezcla de ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico (25,0 g, 126 mmol) y K_2CO_3 (35,0 g, 253 mmol) en DMF (126 ml) se le añadió MeI (15,8 ml, 253 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le vertió el agua (200 ml) y luego se agitó a 5°C durante 30 min. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con agua y hexano. Se secó el sólido a presión reducida para proporcionar el compuesto 52 en forma bruta (26,2 g, 98%) como un sólido blanco.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,99 (s, 3H); $[M+Na]^+$ 235.

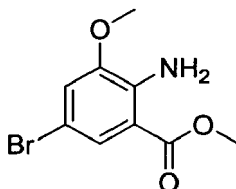


10

2-Amino-3-metoxibenzoato de metilo (53)

15 Se agitó una suspensión de compuesto 52 (26,2 g, 124 mmol) y Pd/C (10% en peso, 6,0 g) en THF (400 ml) y MeOH (200 ml) bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió EtOAc (300 ml) a la mezcla y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el producto bruto 53 (22,4 g, 99%) como un aceite incoloro.

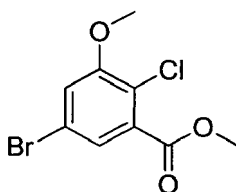
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (sa, 2H), 3,87 (s, 3H); $[M+H]^+$ 182.



2-Amino-5-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (54)

20 A una disolución de compuesto 53 (22,4 g, 123 mmol) en DMF (250 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (21,9 g, 123 mmol) en porciones a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió agua y se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado 54 (27,5 g, 86%) como un sólido blanco.

25 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,03 (sa, 1H), 3,87 (s, 3H); $[M+H]^+$ 260.

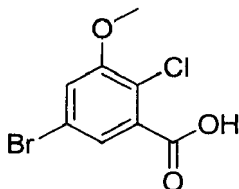


5-Bromo-2-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (55)

30 A una disolución de compuesto 54 (27,0 g, 103 mmol) en H_2O (70 ml) y HCl conc. (70 ml) se le añadió gota a gota una disolución de $NaNO_2$ (21,5 g, 311 mmol) en H_2O (50 ml) a 0°C. Tras agitarse durante 1 hora, se añadió una disolución de $Cu(I)Cl$ en HCl conc. (80 ml) a la mezcla de reacción gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a

temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le añadió agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto 55 bruto se secó a alto vacío y se usó sin purificación adicional (29,0 g, 100%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.



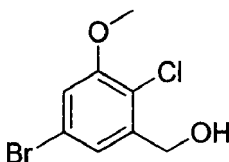
5

Ácido 5-Bromo-2-cloro-3-metoxibenzoico (56)

A una disolución de compuesto 55 (25,0 g, 89,4 mmol) en THF (100 ml), H_2O (100 ml) y MeOH (100 ml) se le añadió NaOH 5 N ac. gota a gota a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl conc. a la mezcla para acidificar y se extrajo la mezcla con EtOAc (500 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el ácido 56 bruto (22,6 g, 96%) como un sólido naranja.

10

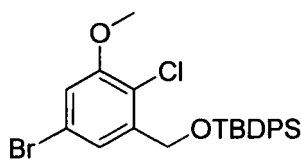
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,89 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.



(5-Bromo-2-cloro-3-metoxifenil)metanol (57)

A una disolución de ácido 56 (10,1 g, 38,0 mmol) en THF (100 ml) se le añadió trifluoruro de boro-dimetilsulfuro (14,4 ml, 152 mmol) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió MeOH a la mezcla de reacción gota a gota a 0°C . Se extrajo la mezcla con EtOAc/ H_2O (150 ml/150 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el alcohol 57 bruto (9,50 g, 100%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.



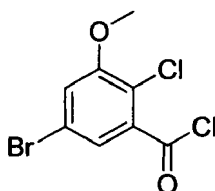
(5-Bromo-2-cloro-3-metoxibenciloxi)(terc-butil)difenilsilano (58)

A una mezcla de alcohol 57 (6,49 g, 25,8 mmol) e imidazol (2,30 g, 33,5 mmol) en THF (50 ml) se le añadió TBDPSCI (8,59 ml, 33,5 mmol) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto protegido con TBDPS deseado 58 (9,60 g, 75%) como un aceite incoloro.

25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,67 (m, 4H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 6H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

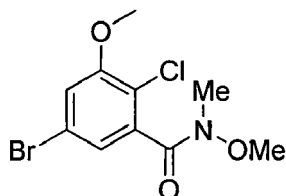
30



Cloruro de 5-bromo-2-cloro-3-metoxibenzoilo (59)

A una disolución de compuesto 56 (3,82 g, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (63 ml) se le añadió gota a gota DMF (0,20 ml) y $(\text{COCl})_2$ (1,63 ml, 18,7 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse durante 20 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a vacío para proporcionar el cloruro de ácido 59 bruto, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

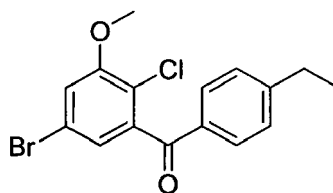
- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).



5-Bromo-2-cloro-N,3-dimetoxi-N-metilbenzamida (60)

- 10 A una disolución de cloruro de ácido 59 (3,41 g, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se le añadió gota a gota clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,18 g, 42,9 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, se añadió TEA (12,0 ml, 85,8 mmol) a la mezcla a 0°C . Tras agitarse durante 18 horas, se repartió la mezcla entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 60 (3,45 g, 80%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.

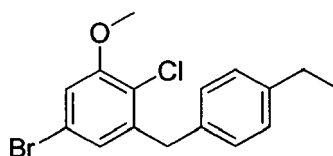


15

(5-Bromo-2-cloro-3-metoxifenil)(4-etilfenil)metanona (61)

- 20 A una disolución de compuesto 60 (3,45 g, 11,2 mmol) en THF (44 ml) se le añadió gota a gota bromuro de 4-etoxifenilmagnesio (0,5 M en THF, 44,8 ml, 22,4 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse durante 15 horas a temperatura ambiente, se extinguió la mezcla con HCl 1 N (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 61 (3,92 g, 99%) como un sólido blanco.

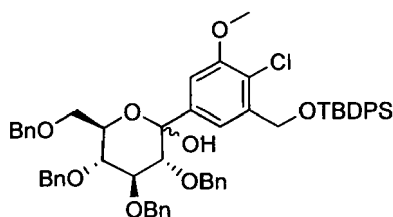
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,72 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.



- 25 1-(4-Etilbencil)-5-bromo-2-cloro-3-metoxibenceno (62)

- 30 A una disolución de compuesto 61 (4,45 g, 12,6 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se le añadió gota a gota trietilsilano (6,00 ml, 37,8 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (4,67 ml, 37,8 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse durante 5 horas a temperatura ambiente, se extinguió la mezcla con disolución de K_2CO_3 saturada ac. (30 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 62 (2,40 g, 56%) como un aceite incoloro.

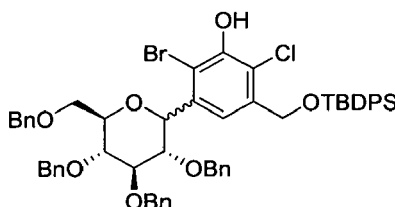
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14-7,08 (m, 4H), 6,93 (q, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.



(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(3-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-cloro-5-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-2-ol (61-1)

A una disolución de compuesto de bromuro 58 (8,69 g, 17,7 mmol) en THF (80 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 7,73 ml, 19,3 mmol) y se agitó la mezcla durante 40 min a la misma temperatura. Luego se añadió una disolución de gluconolactona protegida con bencilo (8,67 g, 16,1 mmol) en THF (20 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición de cloruro de amonio saturado. Tras completarse la adición, se elevó gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para rendir el compuesto del título 61-1 (15,0 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[M+Na]⁺ 971.



2-Bromo-5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-6-cloro-3-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (63)

Etapa 1) A una disolución de compuesto bruto 61-1 (15,0 g, 16,1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron trietilsilano (5,14 ml, 32,2 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (4,04 ml, 32,2 mmol) a -60°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta -20°C durante 5 horas. A una mezcla se le añadió disolución de K₂CO₃ saturada ac. (30 ml) para extinguir la reacción y se extrajo con EtOAc (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto 61-2 bruto (6,83 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

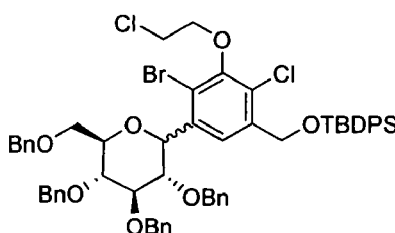
[M+Na]⁺ 955.

Etapa 2) Se agitó una mezcla de compuesto bruto 61-2 (6,83 g, 7,31 mmol) y etanotiolato de sodio (1,84 g, 21,9 mmol) en DMF (36 ml) durante 6 horas a 90°C. A una mezcla se le añadió HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto 62 bruto (5,32 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

[M+Na]⁺ 941.

Etapa 3) A una disolución de compuesto 62 (5,32 g, 5,76 mmol) en AcOH (28 ml) se le añadieron TEA (1,2 ml, 8,64 mmol) y Br₂ (0,295 ml, 5,76 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 horas. A una mezcla se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 63 (5,08 g, 31%) como un aceite incoloro.

[M+Na]⁺ 1014.



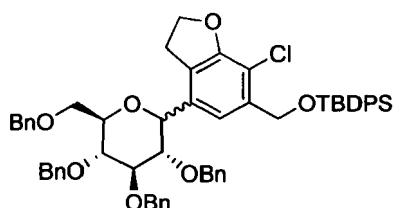
((2R,3R,4R,5S)-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-bromo-2-cloro-3-(2-cloroetoxi)benciloxi)(terc-butil)difenilsilano (64)

- 5 Etapa 1) Se agitó una mezcla de compuesto 63 (2,90 g, 2,9 mmol), 2-bromoalcohol (0,308 ml, 4,35 mmol) y K_2CO_3 (801 mg, 5,80 mmol) en acetona (15 ml) durante 17 horas a reflujo. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto 63-1 bruto (2,92 g, 96%) como un aceite incoloro.

$[M+Na]^+$ 1063.

- 10 Etapa 2) Se agitó una mezcla de compuesto 63-1 (2,90 g, 2,78 mmol), trifenilfosfina (1,83 g, 6,95 mmol) y CCl_4 (2,90 ml, 3,36 mmol) en CH_3CN (27 ml) durante 2 horas a reflujo. Se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 64 (2,76 g, 93%) como un aceite incoloro.

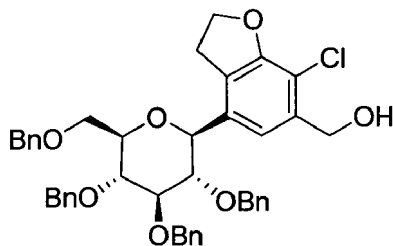
$[M+Na]^+$ 1081.



- 15 ((4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano (65)

- 20 A una disolución de compuesto 64 (2,70 g, 2,54 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 2,03 ml, 5,08 mmol) a $-78^\circ C$ bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 18 horas a $-78^\circ C$ hasta $5^\circ C$. Se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 65 (1,87 g, 77%) como un aceite incoloro, que contenía un isómero β principal como una razón $\alpha:\beta=1:3$.

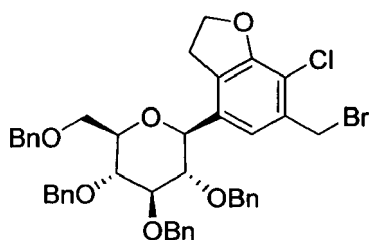
- 25 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,69 (m, 4H), 7,41-7,28 (m, 22H), 7,22-7,16 (m, 4H), 6,90 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 3H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,71-4,60 (m, 2H), 4,54-4,51 (m, 4H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,81-3,68 (m, 5H), 3,27-3,06 (m, 2H), 1,10 (s, 9H); $[M+Na]^+$ 967.



(7-Cloro-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metanol (66)

- 30 A una disolución de compuesto 65 (1,80 g, 1,9 mmol) en THF (9,5 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 M en THF, 4,75 ml, 4,75 mmol) a $0^\circ C$. Tras agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 66 (1,28 g, 94%) como un aceite incoloro.

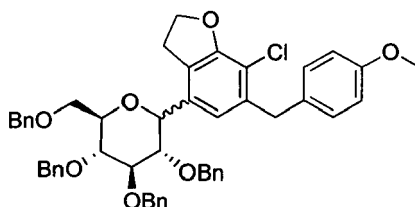
- 35 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,27 (m, 12H), 7,24-7,17 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 2H), 4,95 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 12,5$ Hz, $J_{AB} = 11,2$ Hz, 2H), 4,86 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 3H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 1,7 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); $[M+Na]^+$ 729.



6-(Bromometil)-7-cloro-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano (67)

5 A una disolución de compuesto 66 (1,28 g, 1,80 mmol) en Et₂O (30 ml) se le añadió piridina (0,015 ml, cat.) y tribromuro de fósforo (0,085 ml, 0,9 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse durante 20 horas a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 67 (1,42 g) como un aceite marrón.

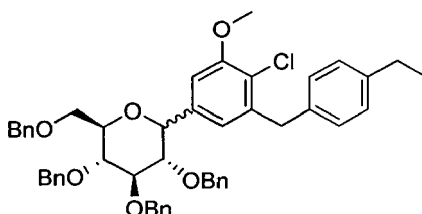
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 12H), 7,22-7,16 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 6,4, 1,2 Hz, 2H), 4,95 (ABq, Δ_{vAB} = 10,9 Hz, J_{AB} = 11,2 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,60-4,48 (m, 5H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H); [M+Na]⁺ 791.



15 7-Cloro-6-(4-metoxibencil)-4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano (68)

20 A una mezcla de compuesto 67 (700 mg, 0,9 mmol), K₂CO₃ (497 mg, 3,6 mmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (341 mg, 2,25 mmol) en acetona (9,0 ml) y H₂O (3,0 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (63 mg, 0,09 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min y luego, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 68 (340 mg, 46%) como un aceite incoloro.

[M+Na]⁺ 819.



25 (3S,4R,5R,6R)-2-(3-(4-Etilbencil)-4-cloro-5-metoxifenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-pirano (69)

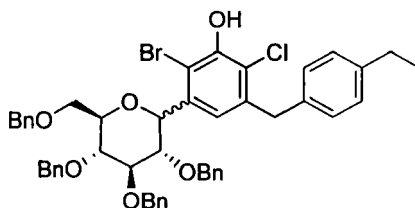
30 Etapa 1) A una disolución de compuesto de bromuro 62 (2,40 g, 7,00 mmol) en THF (26,0 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 2,94 ml, 7,35 mmol), y se agitó la mezcla durante 40 min a la misma temperatura. Luego se añadió una disolución de gluconolactona protegida con bencilo (3,60 g, 6,70 mmol) en THF (8,8 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición de cloruro de amonio saturado. Tras completarse la adición, se elevó gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar una mezcla de compuestos de lactol (5,4 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. [M+Na]⁺ 821.

35 Etapa 2) A una disolución del compuesto de lactol bruto (5,4 g, 6,70 mmol) en CH₂Cl₂ (27 ml) se le añadió trietilsilano (2,14 ml, 13,4 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (1,65 ml, 13,4 mmol) a -60°C. Se dejó calentar

lentamente la mezcla hasta -20°C. A una mezcla se le añadió disolución de K₂CO₃ saturada ac. (20 ml) para extinguir la reacción y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 69 (3,96 g, 75%) como un aceite incoloro.

- 5 Para el anómero β ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,270 (m, 12H), 7,23-7,15 (m, 8H), 7,10-7,07 (m, 4H), 6,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,39 (ABq, Δ_{VAB} = 10,8 Hz, J_{AB} = 11,0 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,67-4,53 (m, 4H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 6H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H);

- 10 Para el anómero α ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,270 (m, 12H), 7,23-7,15 (m, 8H), 7,10-7,07 (m, 4H), 6,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,67-4,53 (m, 4H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,14 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,97-3,86 (1H, m), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,52 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 805.



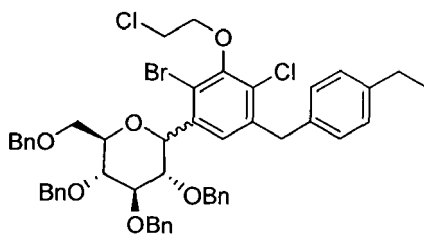
- 15 3-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4-etilbencil)-2-bromo-6-clorofenol (70)

Etapa 1) Se agitó una mezcla de compuesto bruto 69 (1,50 g, 1,91 mmol) y etanotiolato de sodio (482 mg, 5,73 mmol) en DMF (9,5 ml) durante 6 horas a 90°C. A una mezcla se le añadió HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El compuesto de fenol bruto (1,50 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20 [M+Na]⁺ 791.

Etapa 2) A una disolución del compuesto de fenol bruto (1,49 g, 1,94 mmol) en AcOH (9,70 ml) se le añadieron TEA (0,405 ml, 2,91 mmol) y Br₂ (0,119 ml, 2,32 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 horas. A una mezcla se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 70 (1,42 g, 86%) como un aceite incoloro.

- 25 [M+Na]⁺ 869.



- 30 (3S,4R,5R,6R)-2-(5-(4-Etilbencil)-2-bromo-4-cloro-3-(2-cloroetoxi)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-pirano (71)

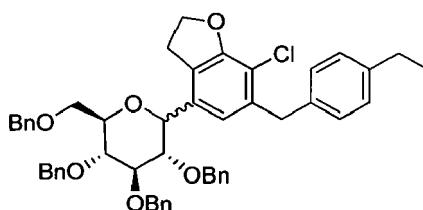
Etapa 1) Se agitó una mezcla de compuesto 70 (1,42 g, 1,67 mmol), 2-bromoalcohol (0,178 ml, 2,51 mmol) y K₂CO₃ (348 mg, 2,51 mmol) en acetona (20 ml) durante 17 horas a reflujo. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto 70-1 bruto (1,29 g, 86%) como un aceite incoloro.

- 35 [M+Na]⁺ 913.

Etapa 2) Se agitó una mezcla de compuesto 70-1 (1,29 g, 1,44 mmol), trifenilfosfina (945 mg, 3,61 mmol) y CCl₄ (1,5 ml, 17,5 mmol) en CH₃CN (14 ml) durante 2 horas a reflujo. Se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 71 (1,16 g, 88%) como un aceite incoloro.

- 40 (1,16 g, 88%) como un aceite incoloro.

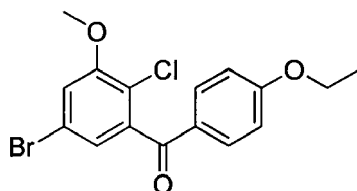
- [M+Na]⁺ 931.



4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-Tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4-etilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobencofurano (72)

A una disolución de compuesto 71 (1,16 g, 1,27 mmol) en THF (12,7 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 1,27 ml, 3,17 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 18 horas a -78°C hasta 5°C. Se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 72 (493 mg, 48%) como un aceite marrón.

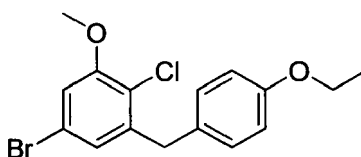
[M+Na]⁺ 817.



(5-Bromo-2-cloro-3-metoxifenil)(4-etoxifenil)metanona (73)

A una disolución de ácido 56 (4,9 g, 18,57 mmol) en CH₂Cl₂ (62 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,14 mmol) y cantidades catalíticas de DMF a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la mezcla a vacío y se secó a alto vacío. Se disolvió el cloruro de ácido bruto con CH₂Cl₂ (93 ml) y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le añadió fenetol (2,4 ml, 18,57 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió AlCl₃ (2,7 g, 20,43 mmol) en porciones a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió la mezcla en hielo-agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se secó el producto 73 bruto a alto vacío y se usó sin purificación adicional (7,0 g).

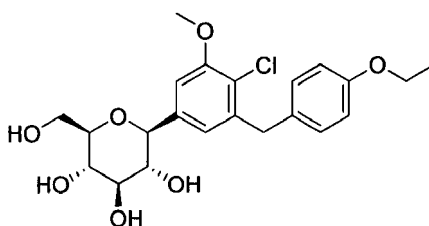
[M+H]⁺ 368.



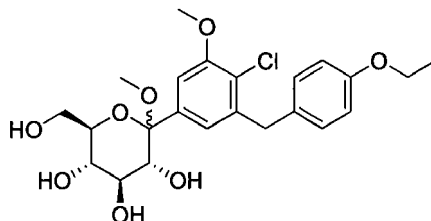
5-Bromo-2-cloro-1-(4-etoxibencil)-3-metoxibenceno (74)

A una disolución de metanona 73 (7,0 g, 18,94 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃CN (60 ml/60 ml) se le añadieron trietilsilano (9,1 ml, 56,81 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (7,0 ml, 56,81 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla se le añadió disolución de K₂CO₃ saturada ac. (80 ml) lentamente y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 74 (5,7 g, 87%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09-7,07 (m, 2H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

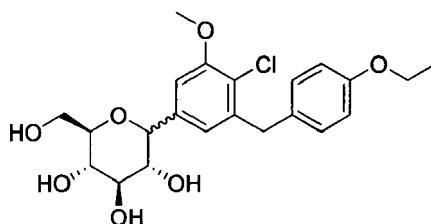


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (75)



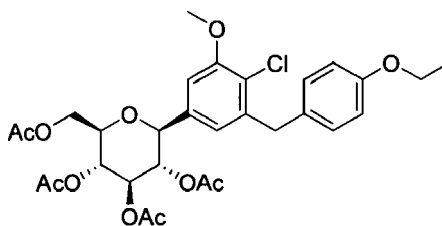
Etapla 1) (3R,4S,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (74-3)

- 5 A una disolución de bromuro 74 (5,74 g, 16,14 mmol) en tolueno/THF (72 ml/36 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 7,8 ml, 19,36 mmol), y se agitó la mezcla durante 40 min a la misma temperatura. Luego se añadió una disolución de gluconolactona protegida con TMS 74-1 (9,04 g, 19,36 mmol) en tolueno (30 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. A una disolución de alcohol 74-2 bruto se le añadió $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0,6 N en MeOH, 53,8 ml, 32,28 mmol) a -78°C . Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta -40°C . A una mezcla se le añadió disolución de NaHCO_3 saturada ac. (50 ml) para extinguir la reacción. Tras diluirse con agua, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol 74-3 (6,6 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



- 15 Etapla 2) (3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (74-4)

- 20 A una disolución de triol 74-3 (6,6 g, 14,14 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (70 ml/70 ml) se le añadieron trietilsilano (4,5 ml, 28,28 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (3,6 ml, 28,28 mmol) a -50°C . Se calentó la mezcla hasta 0°C lentamente y se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió disolución de NaHCO_3 saturada ac. (50 ml) lentamente y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. Se llevó el residuo a la siguiente etapa sin purificación.

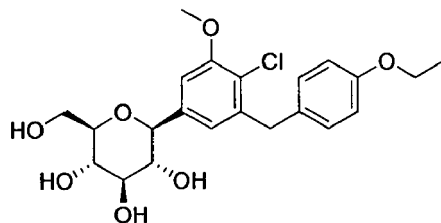


- 25 Etapla 3) Diacetato de (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)-5-hidroxitetrahydro-2H-piran-3,4-diilo (74-5)

- 30 A una disolución de compuesto 74-4 (6,2 g) en CH_2Cl_2 (95 ml) se le añadieron Ac_2O (13,4 ml, 141,4 mmol), Et_3N (19,7 ml, 141,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP a 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar los compuestos volátiles. Se diluyó el residuo con EtOAc (200 ml), se lavó con H_2O (100 ml), disolución de HCl 1 N ac. (100 ml) y salmuera (100 ml) sucesivamente. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar la mezcla de isómeros α,β del compuesto del título 74-4 (1,9 g). Se recrystalizó la mezcla anomérica de 74-4 con EtOH (100 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con EtOH frío (50 ml) y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título 74-5 (2,5 g, 26% (5 etapas)).

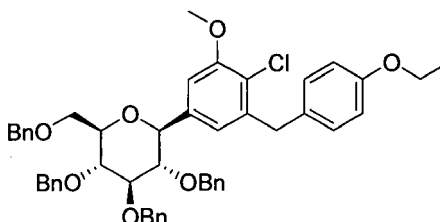
- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06-7,04 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,30-5,19 (m, 2H), 5,09 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,15 (dd, $J = 12,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

[M+Na]⁺ 629.



Etapa 4) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (75)

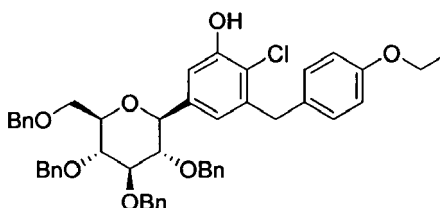
- 5 A una suspensión de acetato 74-5 (2,5 g, 4,12 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió NaOMe (25% en peso en MeOH, 0,75 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió AcOH glacial a la mezcla para acidificar la mezcla. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se llevó el residuo a la siguiente etapa sin purificación.



- 10 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etoxibencil)-5-metoxifenil)tetrahidro-2H-pirano (76)

A una disolución de compuesto 75 (4,12 mmol) en DMF/THF (20 ml / 60 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadieron NaH (aceite al 60%, 825 mg, 20,6 mmol) y bromuro de bencilo (4,9 ml, 41,2 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (20 ml) para extinguir la reacción. Tras diluirse con agua, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con EtOAc (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 76 (3,0 g, 93%) como un aceite incoloro.

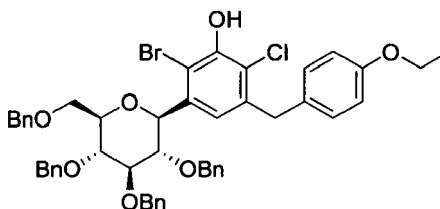
[M+Na]⁺ 821.



- 20 2-Chloro-3-(4-etoxibencil)-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (77)

A una mezcla de compuesto 76 (3,0 g, 3,82 mmol) en DMF (38 ml) se le añadió NaSEt (1,1 g, 13,35 mmol) a 90°C. Se agitó la mezcla a 90°C durante 6 horas. A una mezcla se añadió HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 77 (3,0 g).

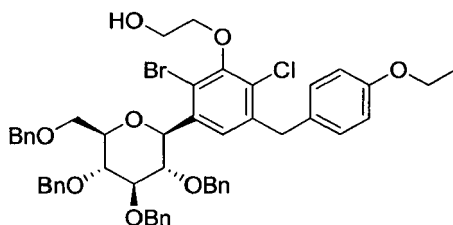
[M+Na]⁺ 807.



2-Bromo-6-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (78)

A una disolución de compuesto 77 (2,36 g, 3,0 mmol) en AcOH (30 ml) se le añadieron TEA (0,6 ml, 4,51 mmol) y Br₂ (0,18 ml, 3,61 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 15 horas. A una mezcla se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el residuo a la siguiente etapa sin purificación.

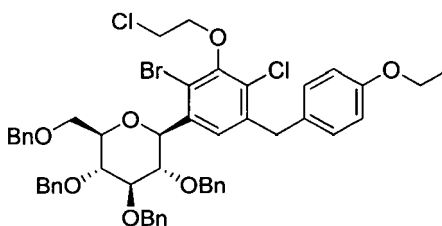
[M+Na]⁺ 885.



2-(2-Bromo-6-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenoxi)etanol (79)

A una disolución de compuesto bruto 78 (2,67 g, 3,1 mmol) en acetona (30 ml) se le añadieron 2-bromoetanol (0,33 ml, 4,63 mmol) y K₂CO₃ (640 mg, 4,63 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a 50°C durante 15 horas. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 79 (2,68 g, 95%).

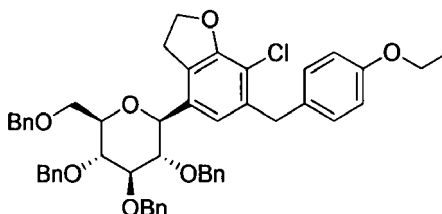
[M+Na]⁺ 929.



(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(2-bromo-4-cloro-3-(2-cloroetoxi)-5-(4-etoxibencil)fenil)tetrahydro-2H-pirano (80)

A una disolución de alcohol 79 (2,68 g, 2,95 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron CCl₄ (3,4 ml, 35,41 mmol) y PPh₃ (1,9 g, 7,38 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a 55°C durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se repartió el resultante entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 80 (2,59 g, 95%).

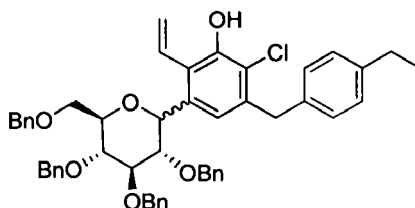
[M+Na]⁺ 947.



7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano (81)

A una disolución de compuesto 80 (2,59 g, 2,79 mmol) en THF (28 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 2,2 ml, 5,59 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 18 horas a -78°C hasta 10°C. Se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 81 (2,0 g, 88%) como un aceite marrón.

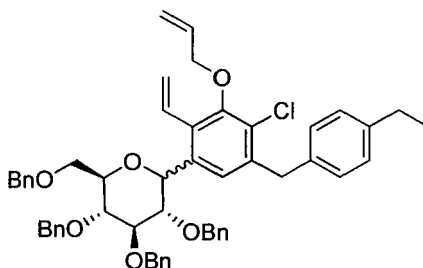
[M+Na]⁺ 833.



2-Chloro-3-(4-etilbencil)-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-vinilfenol (82)

A una disolución de compuesto 71 (1,16 g, 1,27 mmol) en THF (12,7 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 1,27 ml, 3,17 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 18 horas a -78°C hasta 5°C. Se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 82 (404 mg, 40%) como un aceite marrón.

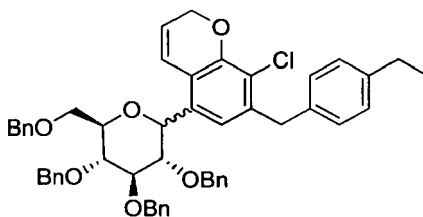
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,28 (m, 16H), 7,22-7,16 (m, 4H), 7,10-7,01 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 4,95-4,84 (m, 2H), 4,64-4,38 (m, 7H), 4,17-3,91 (m, 3H), 3,80-3,54 (m, 4H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 817.



(3S,4R,5R,6R)-2-(3-(Aliloxi)-4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-vinilfenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-pirano (83)

Se agitó una mezcla de compuesto 82 (320 mg, 0,4 mmol) y bromuro de alilo (0,05 ml, 0,6 mmol) y K₂CO₃ (110 mg, 0,8 mmol) en acetona (2,0 ml) durante 18 horas a reflujo. Se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 83 (130 mg, 37%) como un aceite incoloro.

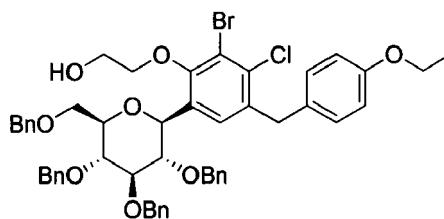
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,28 (m, 16H), 7,20-7,15 (m, 5H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,86-6,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,13-6,03 (m, 1H), 5,71 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,88-4,84 (m, 3H), 4,63-4,56 (m, 3H), 4,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 3H), 4,06 (q, J = 18,1 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,76-3,64 (m, 4H), 3,532 (s, 1H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 857.



8-Chloro-7-(4-etilbencil)-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-cromeno (84)

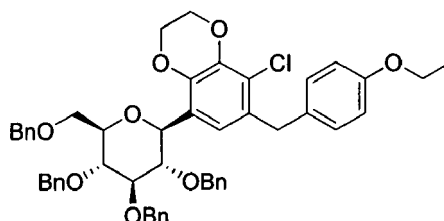
Se agitó una mezcla de compuesto 83 (145 mg, 0,17 mmol) y catalizador de 2ª generación de Grubb (25 mg, 0,03 mmol) en CH₂Cl₂ (34 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 84 (120 mg, 82%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,29 (m, 12H), 7,23-7,15 (m, 6H), 7,06 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 6,94-6,91 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 3H), 4,81-4,79 (m, 2H), 4,66-4,49 (m, 3H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,02 (q, J = 16,4 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,60-3,54 (m, 2H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 829.



2-(2-Bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenoxi)etanol (85)

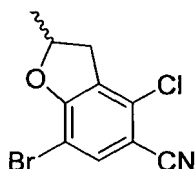
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,31 (m, 13H), 7,27-7,18 (m, 6H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,93 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 4H), 4,18-4,12 (m, 3H), 4,07-4,00 (m, 5H), 3,93 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 929$.



10 5-Cloro-6-(4-etoxibencil)-8-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (86)

15 A una disolución de alcohol 85 (1,02 g, 1,12 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0,023 mmol), 2'-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (10 mg, 0,028 mmol) y Cs_2CO_3 (0,55 g, 1,68 mmol) a t.a. Se evacuó la mezcla y se rellenó con nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se separó por filtración para retirar las sales inorgánicas. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto bruto 86 (509 mg, 55%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,23 (m, 13H), 7,21-7,08 (m, 6H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 4,97-4,84 (m, 3H), 4,69-4,57 (m, 2H), 4,53-4,44 (m, 3H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,99-3,84 (m, 6H), 3,82-3,71 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 849$.

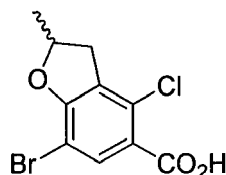


20 7-Bromo-4-cloro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonitrilo (87)

Se sometió el compuesto 38 (2,03 g, 7,45 mmol) en etilenglicol (5 ml) a condiciones de microondas (Biotage®) a 250°C durante 90 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a. y se extrajo con $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ (50 ml/100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se separó por filtración y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para obtener el producto del título (1,05 g, 52%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 5,26-5,14 (m, 1H), 3,50 (dd, $J = 16,6$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 16,4$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H);

$[\text{M}+\text{H}]^+ 272$.

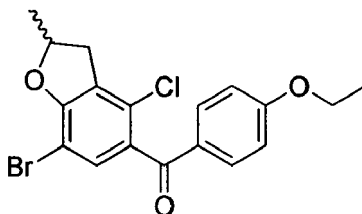


Ácido 7-bromo-4-cloro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (88)

30 A una suspensión de compuesto 87 (2,1 g, 7,71 mmol) en EtOH (40 ml) y H_2O (20 ml) se le añadió NaOH (11 g,

270 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se evaporó a vacío para retirar EtOH. Se diluyó la mezcla con H₂O (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le añadió HCl conc. para acidificar la mezcla de reacción con agitación. Se precipitó el producto, se filtró y se lavó con H₂O (150 ml). Se secó el producto deseado a alto vacío a 45°C durante 12 horas (2,4 g, 100%).

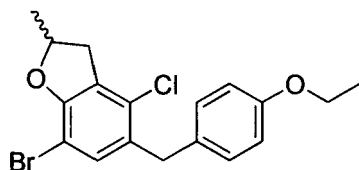
- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,05 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,25-5,13 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 16,2 Hz, 9,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,2 Hz, 7,4 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H); [M+H]⁺ 291.



(7-Bromo-4-cloro-2-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)(4-etoxifenil)metanona (89)

- 10 A una suspensión de compuesto 88 (2,4 g, 8,23 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,87 ml, 9,88 mmol) y cantidades catalíticas de DMF a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla a vacío y se secó a alto vacío. Se disolvió el cloruro de ácido bruto con CH₂Cl₂ (45 ml) y se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le añadió fenetol (1,1 ml, 8,28 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió AlCl₃ (1,1 g, 8,28 mmol) en porciones a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió la mezcla en hielo-agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto 89 bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (3,15 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,95-6,85 (m, 3H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (dd, J = 16,1 Hz, 9,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H); [M+H]⁺ 395.

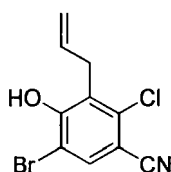


20

7-Bromo-4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobencofurano (90)

- 25 A una disolución de metanona 89 bruta (3,15 g, 7,96 mmol) en CH₂Cl₂/CH₃CN (25 ml/25 ml) se le añadieron trietilsilano (3,8 ml, 23,9 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (3,0 ml, 23,9 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla se le añadió disolución de K₂CO₃ saturada ac. (70 ml) lentamente y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto deseado 90 (2,68 g, 85% (2 etapas)).

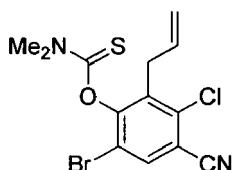
- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,42 (dd, J = 16,1 Hz, 8,9 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 16,1 Hz, 7,6 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H); [M+H]⁺ 381.



3-Alil-5-bromo-2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (91)

- 35 Se disolvió 4-(aliloxi)-5-bromo-2-clorobenzonitrilo 38 (2,5 g, 9,17 mmol) en etilenglicol (10 ml). Y se irradió la disolución bajo microondas durante 15 min bajo control de la temperatura interna a 200°C. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se purificó la disolución resultante mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título 91 (1,7 g, 68%) como un sólido blanco.

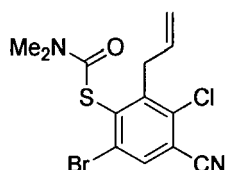
¹H RMN (CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 5,96-5,86 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 2H), 3,68 (dt, J = 1,6, 6,4 Hz, 2H); [M+H]⁺ 272.



Dimetilcarbamoato de O-2-Alil-6-bromo-3-cloro-4-cianofenilo (92)

A una disolución de 3-alil-5-bromo-2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo 91 (1,7 g, 6,24 mmol), Et₃N (2,6 ml, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (925 mg, 7,5 mmol). Tras adicionarse el DMAP (762 mg, 6,24 mmol) a la mezcla de reacción, se agitó la disolución resultante durante la noche a 50°C. Se vertieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) en el matraz, y se realizó tratamiento final normal. Se recogió la fase orgánica, y luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar el producto deseado (1,7 g, 75,8%) como un sólido blanco.

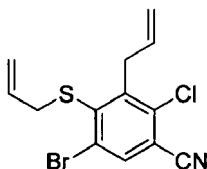
¹H RMN (CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 5,92-5,82 (m, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,43 (s, 3H); [M+H]⁺ 359.



Dimetilcarbamoato de S-2-alil-6-bromo-3-cloro-4-cianofenilo (93)

Tras disolverse el dimetilcarbamoato de O-2-alil-6-bromo-3-cloro-4-cianofenilo 92 (1,7 g, 4,73 mmol) en difeniléter (20 ml), se calentó la mezcla de reacción hasta 180°C durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante HPLC. Tras completarse la reacción, se purificó la disolución resultante mediante cromatografía de gel de sílice (en primer lugar, el difeniléter se lavó con n-hexano) para proporcionar el compuesto del título 93 (1,55 g, 91,2%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 5,94-5,80 (m, 1H), 5,19-5,09 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,37 (s, 3H); [M+H]⁺ 359.

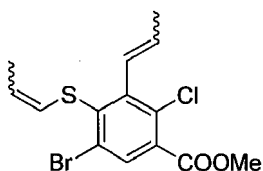


3-Alil-4-(alilitio)-5-bromo-2-clorobenzonitrilo (94)

A una disolución de dimetilcarbamoato de S-2-alil-6-bromo-3-cloro-4-cianofenilo 93 (1,55 g, 4,31 mmol) en una mezcla de THF (60 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió KOH (440 mg, 8,62 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se evaporó el disolvente volátil a presión reducida. Se precedió el tratamiento final normal con EtOAc mediante acidificación con HCl 1 N. Se secó la disolución resultante con MgSO₄ y luego se eliminó el disolvente mediante evaporación. Tras purificación adicional, se usó el compuesto bruto para la siguiente etapa.

En una mezcla de 3-alil-5-bromo-2-cloro-4-mercaptobenzonitrilo bruto y K₂CO₃ (1,79 g, 12,9 mmol) en CH₃CN (80 ml), se añadió alilbromuro (1,12 ml, 12,9 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y luego se separó por filtración. Se evaporó la disolución resultante y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar el producto deseado 94 (1,1 g, rendimiento total del 77,7%) como un sólido blanco.

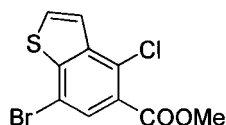
¹H RMN (CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 5,92-5,82 (m, 1H), 5,79-5,71 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 2H), 5,28-5,09 (m, 2H), 4,79-4,70 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H); [M+H]⁺ 328.



5-Bromo-2-cloro-3-(prop-1-enil)-4-(prop-1-eniltio)benzoato de metilo (95)

A una disolución de 3-alil-4-(aliltio)-5-bromo-2-clorobenzonitrilo 94 (1,1 g, 3,35 mmol) en una mezcla de EtOH (90 ml) y H₂O (10 ml) se le añadió NaOH (545 mg, 13,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C, y se agitó durante la noche. Tras completarse la reacción, se enfrió la disolución resultante hasta temperatura ambiente. Se usó disolución de HCl 1 N para acidificar la disolución de reacción, y se procedió al tratamiento final normal con EtOAc. Se precedió la retirada de disolvente volátil por secado con MgSO₄. Sin purificación adicional, se usó el ácido bruto para la siguiente etapa. Se disolvió el ácido bruto en MeOH (50 ml), se trató con SOCl₂ (1 ml) provisionalmente. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche y se enfrió la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (710 mg, rendimiento total del 63%) como un sólido blanco.

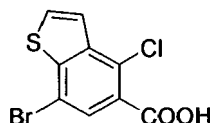
[M+H]⁺ 362.



7-Bromo-4-clorobenzo[b]tiofeno-5-carboxilato de metilo (96)

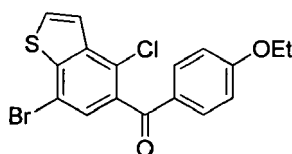
A una disolución del compuesto de dieno de partida (710 mg, 1,96 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió catalizador de Grubb de 2ª generación (170 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se evaporó el disolvente volátil. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (567 mg, 88%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 4,15 (s, 3H); [M+H]⁺ 305.



Ácido 7-bromo-4-clorobenzo[b]tiofeno-5-carboxílico (97)

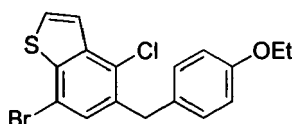
A una disolución de 7-bromo-4-clorobenzo[b]tiofeno-5-carboxilato de metilo 96 (1,06 g, 3,3 mmol) en EtOH acuoso (40 ml) se le añadió NaOH (400 mg, 10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente volátil a presión reducida, se efectuó acidificación con HCl 1 N. Se siguió el secado con MgSO₄ con tratamiento final normal con EtOAc. Tras evaporarse el disolvente volátil, se usó el residuo sin purificación adicional con un rendimiento del ~88%. [M+H]⁺ 292.



(7-Bromo-4-clorobenzo[b]tiofen-5-il)(4-etoxifenil)metanona (98)

Tras disolverse el ácido 7-bromo-4-clorobenzo[b]tiofeno-5-carboxílico bruto 97 (847 mg, 2,91 mmol) en CH₂Cl₂, se añadió con cuidado (COCl)₂ (0,49 ml, 5,82 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a 0°C. Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se secaron a vacío. Se usó el compuesto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de cloruro de 7-bromo-4-clorobenzo[b]tiofeno-5-carbonilo bruto en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió etoxibenceno (462 mg, 3,78 mmol) y AlCl₃ (464 mg, 3,49 mmol) a 0°C. Tras calentarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas. Se extinguió el compuesto resultante con disolución de NH₄Cl ac. y se efectuó el tratamiento final normal con EtOAc. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice dio el compuesto del título (917 mg, 79,8%) como un sólido blanquecino.

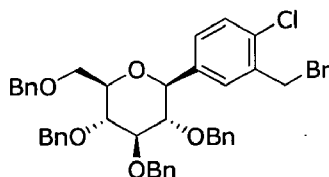
¹H RMN (CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,19 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 8,4 Hz, 3H); [M+H]⁺ 395.



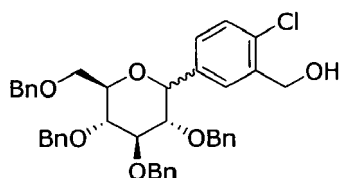
7-Bromo-4-cloro-5-(4-etoxibencil)benzo[b]tiofeno (99)

A una disolución de (7-bromo-4-clorobenzo[b]tiofen-5-il)(4-etoxifenil)metanona 98 (917 mg, 2,32 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (9 ml) y CH_3CN (30 ml) a 0°C se le añadió Et_3SiH (1,6 ml, 9,27 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,47 ml, 3,48 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se agitó durante la noche. Se extinguió la disolución resultante con disolución de NH_4Cl sat. acuosa (40 ml) y se efectuó tratamiento final normal con EtOAc . Tras evaporarse los disolventes volátiles, se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (761 mg, 84%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,18 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,35 (t, J = 8,4 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.

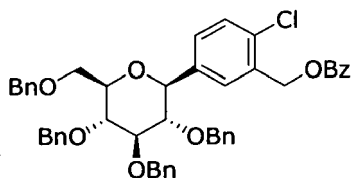


(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(3-(bromometil)-4-clorofenil)tetrahydro-2H-pirano (106)



Etapa 1) (2-Cloro-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)metanol (103)

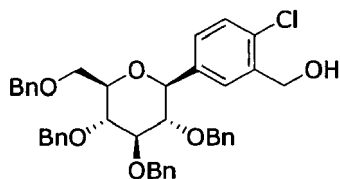
Se preparó el compuesto del título 103 a partir de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico comercialmente disponible según el procedimiento conocido. (Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 2178-2194)



Etapa 2) Benzoato de 2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)bencilo (104)

A una disolución de alcohol 103 (9,9 g, 14,88 mmol) en piridina (36 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (1,9 ml, 16,37 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se lavó la mezcla con disolución de NaHCO_3 saturada ac. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar la mezcla de anómeros del compuesto del título (10,5 g). Se recrystalizó la mezcla anomérica de 104 con IPA (150 ml). Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con IPA frío (50 ml) y se secó a alto vacío para obtener el anómero β del compuesto del título 104 (6,13 g, 54%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (dd, J = 1,2, 1,6 Hz, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 13H), 7,20-7,11 (m, 5H), 6,90 (dd, J = 1,6, 2,0 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,91 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 4,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,64-4,44 (m, 4H), 4,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,82-3,72 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,46 (t, J = 9,2 Hz, 1H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 791.

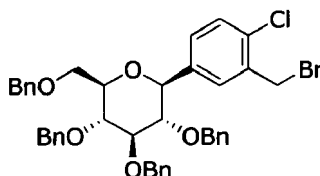


Etapa 3) (2-Cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil) metanol (105)

A una disolución de benzoato 104 (6,13 g, 7,97 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (150 ml/5 ml/5 ml) se le añadió LiOH

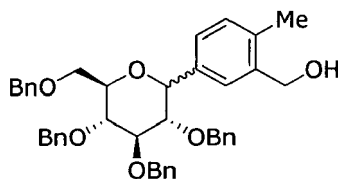
monohidratado (1,0 g, 23,9 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se extrajo la mezcla con EtOAc/disolución de NH₄Cl saturada ac. (100 ml/100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para rendir el compuesto del título 105 (5,33 g, 10%), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,38-7,17 (m, 20H), 6,94-6,92 (m, 2H), 4,96-4,46 (m, 9H), 4,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,81-3,67 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,44 (t, J = 9,2 Hz, 1H); [M+Na]⁺ 687.



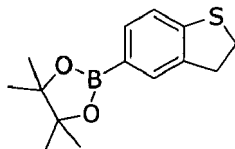
Etapa 4) (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(3-(bromometil)-4-clorofenil)tetrahydro-2H-pirano (106)

- 10 A una disolución de alcohol 105 (5,33 g, 8,01 mmol) en éter (50 ml) se le añadieron tribromuro de fósforo (0,26 ml, 2,80 mmol) y una cantidad catalítica de piridina a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se extrajo la mezcla con EtOAc/H₂O (100 ml/150 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el bromuro del título 106 (4,15 g, 71%).
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 15H), 7,22-7,11 (m, 5H), 6,94-6,92 (m, 2H), 4,96-4,85 (m, 3H), 4,69-4,46 (6H), 4,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,45 (t, J = 9,2 Hz, 1H); [M+Na]⁺ 749.



(2-Metil-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenil)metanol (110)

- 20 Se preparó el compuesto del título 110 a partir de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico comercialmente disponible según el procedimiento conocido. (ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 182-187)



2-(2,3-Dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114)

Etapa 1) 2,3-Dihidrobenzo[b]tiofeno (112)

- 25 Se añadió ácido trifluoroacético (5,2 ml) lentamente a la mezcla de benzotiofeno (1 g, 7,45 mmol) y trietilsilano (3,6 ml, 22,35 mmol) con calentamiento a reflujo a 50°C durante 125 horas. Tras enfriarse hasta 0°C, se extinguió la reacción mediante adición de disolución de NH₄Cl saturada ac. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 112 (415 mg, 41%).
- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,16 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,00 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H).

Etapa 2) 5-Bromo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (113)

- 35 Se añadió polvo de hierro (10,4 mg, 1,47 mmol) a una disolución de 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno 112 (400 mg, 2,94 mmol) en diclorometano (5,9 ml). Se añadió bromo (0,15 ml, 2,94 mmol) gota a gota a la mezcla con agitación bajo enfriamiento con hielo. Se agitó esta mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla y esto se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el

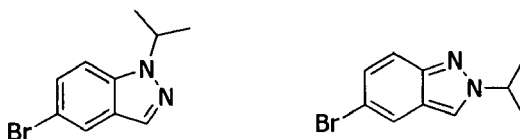
residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 113 (396 mg, 63%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,29 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.

5 Etapa 3) 2-(2,3-Dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (114)

A una disolución de 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (113) (390 mg, 1,81 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,38 g, 5,44 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0,036 mmol) y $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (890 mg, 9,07 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 100°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separó por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título 114 (260 mg, 55%).

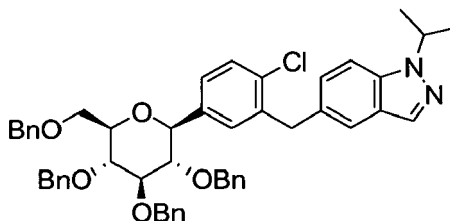
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 1,33 (s, 12H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.



15 5-Bromo-1-isopropil-1H-indazol (115) y 5-bromo-2-isopropil-2H-indazol (116)

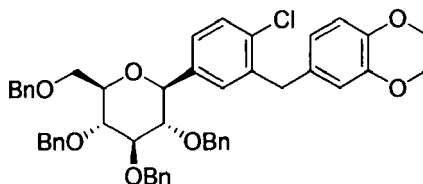
A una disolución de 5-bromo-1H-indazol (1 g, 5,07 mmol) en DMF (17 ml) se le añadieron 2-bromopropano (0,7 ml, 7,61 mmol) e hidruro de sodio (aceite al 60%) (223 mg, 5,58 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar los compuestos del título 115 (680 mg, 47%) y 116 (500 mg, 35%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); δ 7,90 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,43 (dt, $J = 9,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,64 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.



25 5-(2-Cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)bencil)-1-isopropil-1H-indazol (117)

A una disolución de bromuro de bencilo (1,1 g, 1,52 mmol) en tolueno/EtOH (1,35 ml/1,5 ml) se le añadieron a éster de pinacol del compuesto 115 (870 mg, 3,04 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 mg, 0,076 mmol) y CS_2CO_3 (990 mg, 3,04 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a 100°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separó por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título 117 (780 mg, 63%). $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 829.

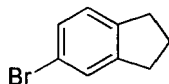


35 6-(2-Cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (119)

A una disolución de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(3-(bromometil)-4-clorofenil)-tetrahidro-2H-pirano (106) (500 mg, 0,687 mmoles) en acetona (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilborónico (247 mg, 1,37 mmoles) y K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmoles). Se enfrió la mezcla

de reacción en un baño de hielo, y luego se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (24,1 mg, 0,0344 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Luego se añadió salmuera y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , y se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice para rendir el compuesto del título (501 mg, 0,640 mmoles, 93%) como una goma incolora.

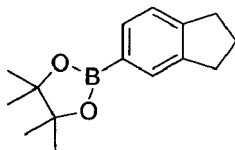
$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 805.



5-Bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (120)

Se trató 5-aminoindano con ácido bromhídrico concentrado. Se enfrió la suspensión hasta -5°C , y se añadió disolución de nitrito de sodio 5 M a una temperatura de entre 0°C y 5°C en un periodo de 30 minutos a través de un embudo de adición. Se continuó con la agitación durante 20 minutos a de 0°C a 5°C . La mezcla de reacción era en este momento una suspensión fluida muy oscura. En un segundo recipiente de reacción, se había preparado una disolución de bromuro de cobre (I) en ácido bromhídrico concentrado y se había preparado y precalentado hasta 40°C . Cuando se añadió la suspensión de sal de diazonio en porciones, se observó el desprendimiento de un gas muy lento que se volvió intenso cuando se calentó hasta 60°C . Tras agitarse a 60°C durante 40 min, cesó el desprendimiento del gas. Se vertió la mezcla en agua. Se extrajo el producto dos veces con acetato de etilo. Se retiró algo del bromuro de cobre precipitado mediante filtración para facilitar la separación de fases. Se lavaron los extractos orgánicos dos veces con agua y una vez con salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Tras la cromatografía ultrarrápida, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 4H), 1,99-2,06 (m, 2H).

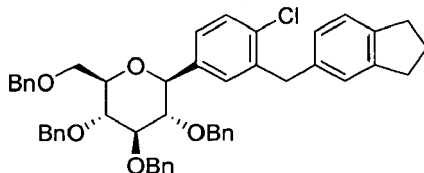


2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (121)

A una disolución con agitación de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (120) (800 mg, 4,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió bis(pinacolato)diboro (2,1 g, 8,2 mmol) y se sometió a desoxigenación dos veces. Se añadieron a la misma acetato de potasio (2,0 g, 20,5 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (84 mg, 0,12 mmol) y se sometió a desoxigenación de nuevo. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el compuesto bruto a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 83%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 2,91 (q, $J = 7,2, 6,0$ Hz, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

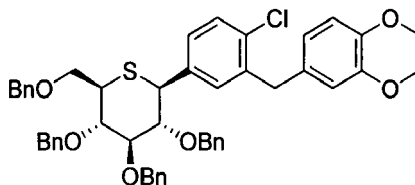
$[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.



(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(4-cloro-3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)fenil)-tetrahidro-2H-pirano (122)

A una disolución de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-(3-(bromometil)-4-clorofenil)-tetrahidro-2H-pirano (106) (580 mg, 0,8 mmoles) en tolueno/EtOH (9 ml/8 ml) se le añadieron 2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (121) (400 mg, 1,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (180 mg, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (2,1 g, 2,32 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 100°C . Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (425 mg, 70%).

[M+Na]⁺ 787.

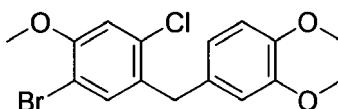


6-(2-Cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-tiopian-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (126)

- 5 A una disolución de 6-(5-bromo-2-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (124, 384 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexano, 0,45 ml, 1,1 mmol), y se agitó la mezcla durante 0,5 h a la misma temperatura. Luego se añadió una disolución de (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-tiopian-2-ona (123, 300 mg, 0,54 mmol), se sintetizó este compuesto teniendo en cuenta a H. Driguez y B. Henrissat, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 5061-5062, Kakinuma, H., *et al.*, J. Med. Chem. 2010, 53, 3247-3261 en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 15 min a la misma temperatura. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición de disolución de cloruro de amonio saturado. Tras completarse la adición, se elevó gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, del 3 al 30% de tetrahidrofurano en hexano) para rendir (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-2-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)tetrahidro-2H-tiopian-2-ol (125, 416 mg, 0,51 mmol, 95%) como un sólido blanco.

- 20 A una disolución con agitación a -15°C disolución de lactol (125, 410 mg, 0,50 mmol) en diclorometano/acetonitrilo (4 ml/4 ml) se le añadió trietilsilano (0,49 ml, 3,02 mmol) seguido por dietileterato de trifluoruro de boro (0,26 ml, 2,01 mmol) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura de reacción entre -15 y 0°C. Se dejó calentar la disolución hasta 0°C a lo largo de 0,5 h antes de extinguirla con disolución de bicarbonato de sodio saturada. Tras la retirada de los compuestos volátiles orgánicos a presión reducida, se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Tras la extracción de la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, del 3 al 25% de acetato de etilo en hexano) para rendir el compuesto del título (126, 215 mg, 0,27 mmol, 53%) como un sólido blanco.

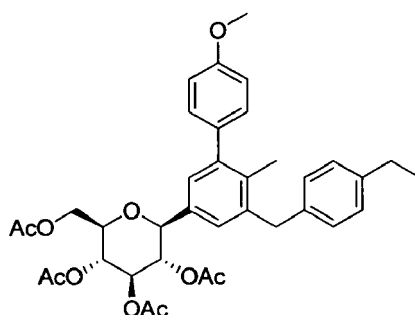
- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 15H), 7,21-7,14 (m, 5H), 6,76-6,72 (m, 4H), 6,64 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,63 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,55-4,53 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 4,06 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H); [M+Na]⁺ 821.



6-(5-Bromo-2-clorobencil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (130)

- 35 A una suspensión con agitación de ácido 5-bromo-4-metoxi-2-clorobenzoico (128, 4 g, 15,2 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,6 ml, 18,3 mmol) y DMF (2 gotas) a 0°C y se agitó durante 2 h. Se concentró la mezcla, y se disolvió el sólido incoloro residual en diclorometano (100 ml). A esta disolución se le añadieron 1,4-benzodioxano (2 ml, 16,7 mmol) y luego AlCl₃ (2,23 g, 16,7 mmol) en porciones. Tras agitarse a temperatura ambiente durante la noche, se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con diclorometano dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl 1 M, agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo bruto con diclorometano/acetonitrilo (35 ml/35 ml) y se añadió trietilsilano (7,4 ml, 45,6 mmol) seguido por dietileterato de trifluoruro de boro (5,8 ml, 45,6 mmol) a -10°C. Se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente a los largo de 5 h antes de extinguir con disolución de bicarbonato de sodio saturada. Tras la retirada de los compuestos volátiles orgánicos a presión reducida, se purificó el residuo bruto mediante cromatografía de gel de sílice (del 3 al 10% de tetrahidrofurano en hexano) para rendir el compuesto del título (130, 3,6 g, 9,74 mmol, 64%; 3 etapas) como un sólido blanco.

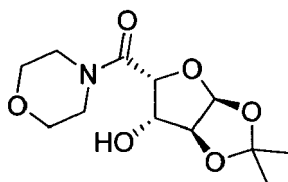
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,93 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).



Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(5-(4-etilbencil)-4'-metoxi-6-metilbifenil-3-il)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (132)

A una disolución de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-bromo-5-(4-etilbencil)-4-metilfenil)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (131) (documento WO2008/101939, ejemplo V) (500 mg, 0,807 mmoles) en tolueno (6 ml) y agua (3 ml) se le añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (147 mg, 0,969 mmoles), Pd(OAc)₂ (18,1 mg, 0,0807 mmoles), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (59,4 mg, 0,161 mmoles) y K₃PO₄ (685 mg, 3,23 mmoles). Se agitó la mezcla a 100°C durante la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiental, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía de gel de sílice para rendir el compuesto del título (484 mg, 0,748 mmoles, 93%) como un sólido amarillo.

[M+Na]⁺ 669.



((3aS,5R,6S,6aS)-6-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona (134)

Etapla 1) (3aS,5S,6R,6aS)-5-(Hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol

A una suspensión de L-(-)-xilosa (133, 19,15 g, 127,5 mmol) y MgSO₄ (30,72 g, 255,0 mmol) en acetona (190 ml) se le añadió H₂SO₄ conc. (1,9 ml) a temperatura ambiente. Tras 12 h, se filtró la mezcla de reacción (se había consumido toda la L-(-)-xilosa) y se lavaron los sólidos recogidos con acetona (dos veces, 20 ml por lavado). Se neutralizó el filtrado amarillo de agitación con disolución de NH₄OH hasta pH ≈ 9. Se retiraron los sólidos suspendidos mediante filtración. Se concentró el filtrado para proporcionar un producto intermedio de bis-acetonido bruto como un aceite amarillo. Se suspendió el aceite amarillo en agua (5 ml), y luego se ajustó el pH desde 9 hasta 2 con HCl 1 N en disolución en agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla resultante mediante la adición de K₃PO₄ al 25% (p/p) en agua hasta que el pH ≈ 7. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (12,63 g, 52%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5,88 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Etapla 2) Ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-carboxílico

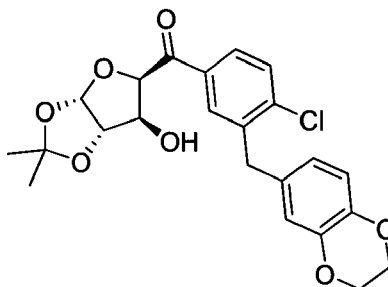
A una disolución de (3aS,5S,6R,6aS)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol (14,6 g, 76,7 mmol), NaHCO₃ (19,3 g, 230,3 mmol) y NaBr (1,6 g, 15,4 mmol) en acetona/agua (120/40 ml) se le añadió TEMPO (radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) (0,24 g, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y luego se añadió ácido tricloroisocianúrico (17,8 g, 76,7 mmol) en porciones. Se agitó la suspensión durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, se lavó con acetona (dos veces, 20 ml por lavado). Se eliminó el disolvente orgánico a vacío y se extrajo la fase acuosa con EtOAc y la fase orgánica se concentró a vacío. Se añadió acetona y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado para proporcionar el ácido deseado (9,0 g, 58%) como un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Etapa 3) ((3aS,5R,6S,6aS)-6-Hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-il)(morfolino)metanona (134)

A una suspensión de ácido (3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-carboxílico (9,0 g, 44,2 mmol) y HBTU (25,1 g, 66,3 mmol, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio) en tetrahidrofurano se le añadió 4-metilmorfolina (7,3 ml, 66,3 mmol) a temperatura ambiente. Tras 1 h, se añadió morfolina (5,8 ml, 66,3 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. Tras 12 h, se filtró la mezcla resultante y se lavó la torta de filtrado con tetrahidrofurano. Se concentró el filtrado a vacío, y se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,8 g, 48%) como un sólido amarillo.

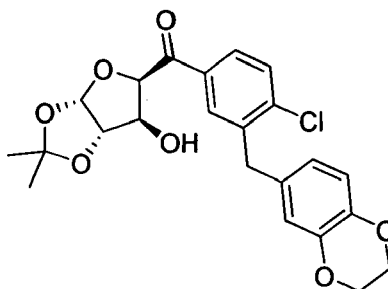
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,85-3,62 (m, 6H), 3,53-3,49 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); [M+H]⁺ 274.



(4-Cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)((3aS,5R,6S,6aS)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-il)metanona (135)

A una disolución de bromuro (2,5 g, 7,4 mmol) en tolueno/tetrahidrofurano (10/5 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 M disolución en hexano) a -78°C. Tras 1 h, se añadió 134 (0,67 g, 2,5 mmol) en tolueno (5 ml) a la mezcla (usando una cánula) a -78°C. Tras 1 h, se extinguió la mezcla resultante con CH₃OH, diluido con EtOAc y se lavó con disolución de NaCl saturada. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,77 g, 70%) como un sólido blanco.

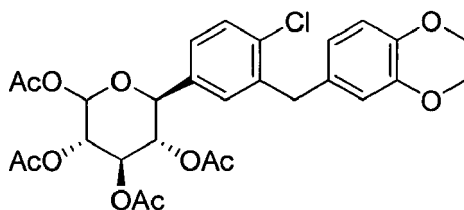
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,68-6,65 (m, 2H), 6,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,04-4,02 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); [M+H]⁺ 447.



(3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(4-Cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol (136)

A una disolución de compuesto 135 (0,77 g, 1,7 mmol) en CH₃OH se le añadió CeCl₃·7H₂O y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos. Luego se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió NaBH₄ en porciones. Se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C, se calentó lentamente hasta 0°C y se extinguió con disolución de NH₄Cl saturada. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar el CH₃OH y luego se extrajo con EtOAc y se lavó con disolución de NaCl saturada. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el alcohol deseado (0,67 g, 87%) como un sólido blanco. El producto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación.

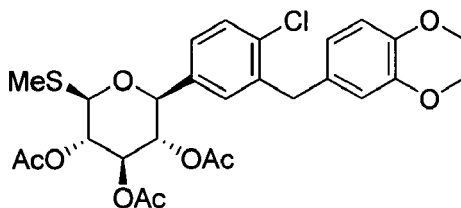
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,13-4,12 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); [M+Na]⁺ 471.



Tetraacetato de (3S,4R,5S,6S)-6-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraól (137)

5 Se agitó una disolución de compuesto 136 (0,67 g, 1,5 mmol) en AcOH/agua (4,0/2,5 ml) durante 12 h a 100°C. Se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se trató el aceite bruto con anhídrido acético (1,2 ml, 12,0 mmol) en piridina (4,0 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 8 h a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla resultante con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 75%) como un sólido blanco.

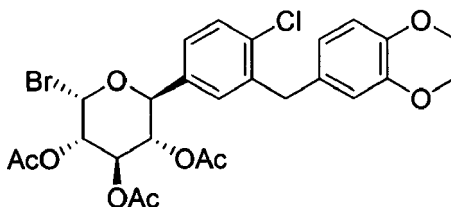
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64-6,60 (m, 2H), 6,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H α), 5,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H β), 5,56 (t, J = 10,0 Hz, 1H α), 5,34 (t, J = 9,2 Hz, 1H β), 5,27-5,19 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H β), 5,06-5,01 (m, 1H α), 4,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H α), 4,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H β), 4,23 (s, 4H), 4,04-3,88 (m, 2H), 2,19 (s, 3H α), 2,10 (s, 3H β), 2,06 (s, 3H β), 2,04 (s, 3H α), 2,01 (s, 3H α), 2,00 (s, 3H β), 1,76 (s, 3H α), 1,74 (s, 3H β); [M+Na]⁺ 599.



15 Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triól (138)

20 A una disolución de compuesto 137 (200 mg, 0,35 mmol) y tiourea (53 mg, 0,70 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se le añadió TMSOTf (96 μl, 0,53 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadieron a la misma Mel (55 μl, 0,87 mmol) y DIPEA (0,30 ml, 1,75 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante HPLC preparativa (fase inversa) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 30%) como un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,61 (m, 2H), 5,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,03-3,89 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); [M+Na]⁺ 587.

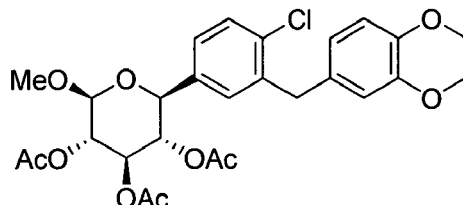


30 Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6S)-2-bromo-6-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triól (139)

35 Se trató el compuesto 137 (100 mg, 0,17 mmol) con el 33% de HBr en AcOH (350 μl) durante 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (1 ml), se agitó durante 30 min, se diluyó con más CH₂Cl₂ (50 ml), y se lavó con agua fría (10 ml x 2), y disolución de NaHCO₃ saturada (40 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 99%) como un sólido blanquecino. El producto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 5,64 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,95 (dd, J

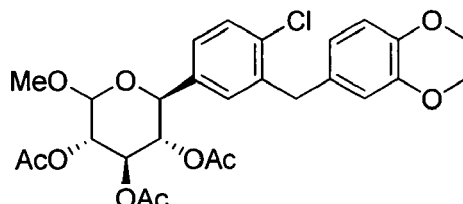
= 10,0, 2,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,05-3,88 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); $[M+Na]^+$ 619.



Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6S)-2-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (140)

- 5 Se agitó una mezcla de compuesto 139 (100 mg, 0,17 mmol) y ZnO (14 mg, 0,17 mmol) en CH₃OH (2,0 ml) durante 1 h a 70°C. Se filtró la mezcla resultante a través de Celite® con EtOAc y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante HPLC preparativa (fase inversa) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 43%) como un sólido blanco.

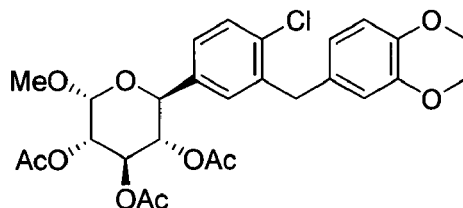
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,61 (m, 2H), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); $[M+Na]^+$ 571.



- 15 Triacetato de (2S,3S,4R,5S)-2-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (142)

- 20 A una suspensión de E093 (210 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se le añadió piridina (350 µl, 4,4 mmol), Ac₂O (410 µl, 4,4 mmol) y DMAP (3,0 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. Tras 12 h, se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 87%) como un sólido blanco.

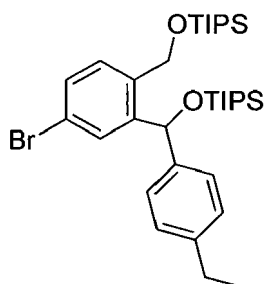
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 5,56 (t, J = 9,6 Hz, 1H α), 5,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H β), 5,10 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 1H β), 5,04-4,99 (m, 4H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H α), 4,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H β), 4,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H β), 4,23 (s, 4H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,48 (s, 3H β), 3,41 (s, 3H α), 2,10 (s, 3H α), 2,07 (s, 3H β), 1,99 (s, 3H α), 1,98 (s, 3H β), 1,74 (s, 3H α), 1,73 (s, 3H β); $[M+Na]^+$ 571.



- 25 Triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)fenil)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (143)

- 30 Se separó una muestra de la mezcla anomérica 142 en los dos isómeros mediante HPLC preparativa (fase inversa). Se identificó el primer isómero como el isómero β (140, 30 mg, sólido blanco) y se identificó el segundo isómero como el isómero α (143, 40 mg, sólido blanco).

Isómero α: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,66-6,62 (m, 2H), 5,56 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,04-4,98 (m, 3H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); $[M+Na]^+$ 571.



(4-Bromo-2-((4-etilfenil)(triisopropilsililoxi)metil)benciloxi)triisopropilsilano (147)

Etapa 1) A una disolución de 6-bromoftalida (144, 550 mg, 2,58 mmol) en diclorometano (20,0 ml) se le añadió lentamente DIBAL-H (2,7 ml, disolución 1,0 M en hexano) a -78°C , y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a -78°C . Se extinguió la mezcla resultante con Na_2SO_4 sat. y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió Na_2SO_4 anhidro y se agitó la mezcla durante 12 h, luego se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 6-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (145, 530 mg, 96%) como un aceite amarillo.

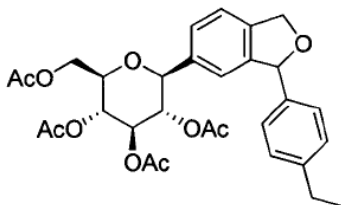
Etapa 2) A una disolución de compuesto 145 (2,1 g, 9,77 mmol) en tetrahidrofurano (40,0 ml) se le añadió lentamente bromuro de 4-etilfenilmagnesio (39 ml, disolución 0,5 M en THF) a 0°C , y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla resultante con NH_4Cl sat., se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (5-bromo-2-(hidroximetil)fenil)(4-etilfenil)metanol (146, 1,53 g, 49%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,65 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3) A una disolución de compuesto 146 (1,53 g, 4,76 mmol), imidazol (1,1 g, 16,66 mmol) y DMAP (57 mg, 0,47 mmol) en DMF (20,0 ml) se le añadió lentamente TIPSCI (2,0 ml, 9,52 mmol) a 0°C , y se agitó la mezcla de reacción durante 8 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título deseado como un aceite amarillo. El producto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4) A una disolución de (5-bromo-2-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)(4-etilfenil)metanol (4,76 mmol) y 2,6-lutidina (1,6 ml, 13,51 mmol) en diclorometano (30,0 ml) se le añadió lentamente TIPSOTf (1,8 ml, 6,75 mmol) a 0°C , y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla resultante con CH_3OH , se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,94 g, 97% 2 etapas) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,63-4,61 (m, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11-0,94 (m, 42H).



Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-etilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (151)

Etapa 1) A una disolución de bromuro (147, 2,94 g, 4,64 mmol) en tetrahidrofurano/tolueno (5,0/10,0 ml) se le añadió lentamente disolución de n-butilitio (2,0 ml, 2,5 M en hexano) a -78°C y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Luego se añadió una disolución de gluconolactona protegida con TMS 12 (2,4 g, 5,10 mmol) en tolueno (5 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 1 hora a -78°C . Tras 1 h, se extinguió la mezcla resultante con disolución de NH_4Cl sat., y luego se elevó gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el (3R,4S,5R,6R)-2-(3-((4-etilfenil)(triisopropilsililoxi)metil)-4-((triisopropilsililoxi)metil)fenil)-3,4,5-tris(trimetilsililoxi)-6-

((trimetilsililo)metil)-tetrahydro-2H-piran-2-ol deseado 148 como un aceite amarillo. El producto obtenido se usó para la siguiente etapa sin purificación.

5 Etapa 2) A una disolución de compuesto 148 (4,88 g, 4,77 mmol) en diclorometano/acetonitrilo (15,0/15,0 ml) se le añadió lentamente trietilsilano (1,5 ml, 9,54 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (0,9 ml, 7,15 mmol) a -30°C y se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h. Se extinguió la mezcla con CH₃OH, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío.

10 Etapa 3) A una disolución de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((4-etilfenil)(triisopropilsililo)metil)-4-((triisopropilsililo)metil)fenil)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol en diclorometano (30,0 ml) se le añadió Ac₂O (3,9 ml, 41,5 mmol), DMAP (30 mg, 0,24 mmol) y piridina (3,3 ml, 41,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 12 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-((4-etilfenil)(triisopropilsililo)metil)-4-((triisopropilsililo)metil)fenil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (149, 870 mg, 20%) como un sólido blanco.

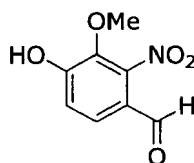
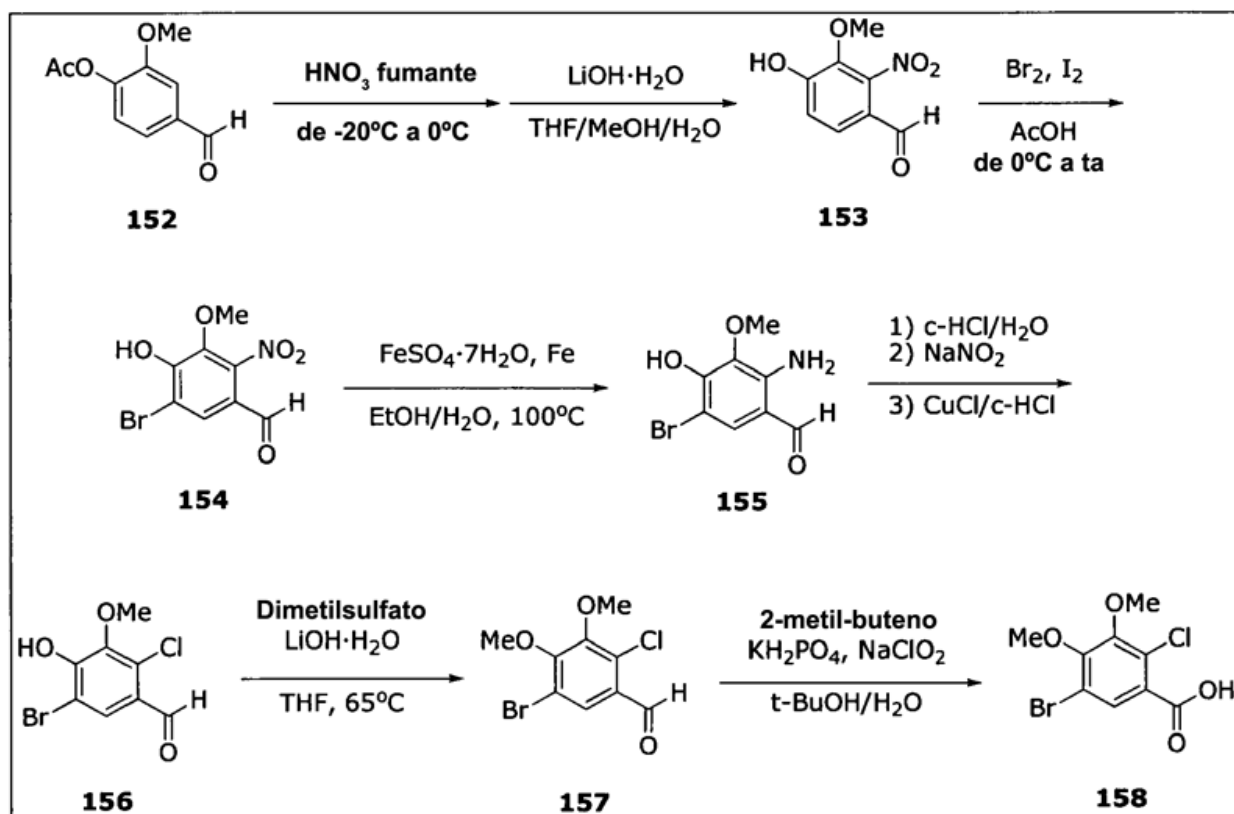
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,69 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,07-7,04 (m, 2H), 5,89-5,84 (m, 1H), 5,38-5,15 (m, 3H), 4,76-4,60 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,09-2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02-2,00 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,19-1,10 (m, 3H), 1,09-0,95 (m, 42H).

20 Etapa 4) A una disolución de compuesto 149 (870 mg, 0,98 mmol) en tetrahydrofurano (10,0 ml) se le añadió lentamente disolución de fluoruro de tetrabutilamonio (5,0 ml, 1,0 M en tetrahydrofurano) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se extinguió la mezcla resultante con disolución de NH₄Cl sat., se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-((4-etilfenil)(hidroximetil)-4-(hidroximetil)fenil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (150, 500 mg, 89%) como un sólido de color amarillo pálido.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,19-6,98 (m, 2H), 6,06-6,04 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,99 (m, 3H), 1,84-1,83 (m, 3H), 1,25-1,20 (m, 3H).

30 Etapa 5) A una disolución de compuesto 150 (500 mg, 0,87 mmol) en tolueno (10,0 ml) se le añadió p-TsCl (183 mg, 0,96 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 12 h. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-etilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (151, 380 mg, 79%) como un sólido amarillo.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,25 (m, 3H), 7,22-6,87 (m, 4H), 6,11-6,10 (m, 1H), 5,34-5,07 (m, 5H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,07-2,06 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 3H).

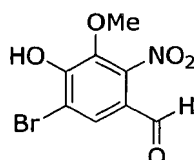


4-Hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (153)

5 Etapa 1) Al HNO_3 fumante (230 ml), se le añadió acetato 152 (56 g, 288 mmol) en porciones mientras que la temperatura debía mantenerse desde -20°C hasta 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min tras completarse la adición. Se vertió la mezcla en agua (1,3 l) con agitación. Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h y se precipitó el producto bruto. Se filtró el producto bruto y se lavó con H_2O (1 l) y se secó a alto vacío.

10 Etapa 2) A la mezcla de compuesto nitro bruto en THF/MeOH/ H_2O (450 ml/150 ml/150 ml) se le añadió LiOH monohidratado (25 g, 576 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 15 horas. Se acidificó la mezcla con disolución de HCl al 10% ac. (pH ~ 5). Se extrajo la mezcla con EtOAc (500 ml X 2). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 153 (38 g, 67% (2 etapas)).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,83 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,57$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

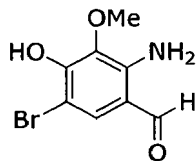


15

5-Bromo-4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (154)

20 A la mezcla de aldehído 153 (28,0 g, 142 mmol) e I_2 (1,5 g) en AcOH (160 ml) se le añadió Br_2 (8,0 ml, 157 mmol) a 0°C . Se calentó la mezcla hasta t.a. y se agitó a t.a. durante 15 horas. Se vertió la mezcla en agua (2,0 l) con agitación. Se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc (1 l X 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto 154 (38 g, 98%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).



2-Amino-5-bromo-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (155)

- 5 A la mezcla de fenol 154 (25,4 g, 92 mmol) en EtOH/H₂O (350 ml/100 ml) se le añadieron FeSO₄·7H₂O (4,7 g) y polvo de Fe (47 g). Se agitó la mezcla a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta 50°C y se filtró para retirar los materiales inorgánicos a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar el compuesto del título 155 (19,0 g, 84%).

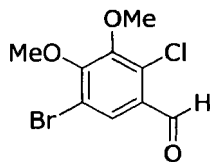
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,94 (s a, 2H), 3,65 (s, 3H).



- 10 5-Bromo-2-cloro-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (156)

- 15 A una mezcla de fenol 155 (13,0 g, 52,8 mmol) en c-HCl (40 ml) se le añadió H₂O (20 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió NaNO₂ (5 g) en porciones lentamente a la mezcla a 0°C, y CuCl (8,0 g), disuelto en c-HCl (80 ml) se añadió a la misma muy lentamente a 0°C. Se agitó la mezcla a 100°C durante 1 h y se enfrió hasta t.a. Se precipitó el producto, se filtró, se lavó con H₂O (500 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título 156 (12,9 g, 92%).

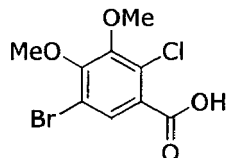
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,12 (s, 3H).



5-Bromo-2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído (157)

- 20 A la mezcla de aldehído 156 (15,0 g, 56,5 mmol) en THF (300 ml) se le añadieron dimetilsulfato (7,0 ml, 73,5 mmol) y LiOH monohidratado (3,1 g, 73,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas a 65°C. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró para retirar los materiales insolubles a través de Celite. Se extrajo el filtrado con EtOAc/disolución de NaCl al 50% ac. (200 ml/500 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 157 (11,1 g, 70%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

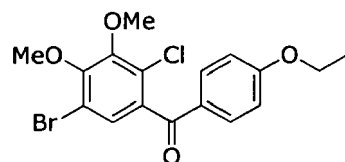
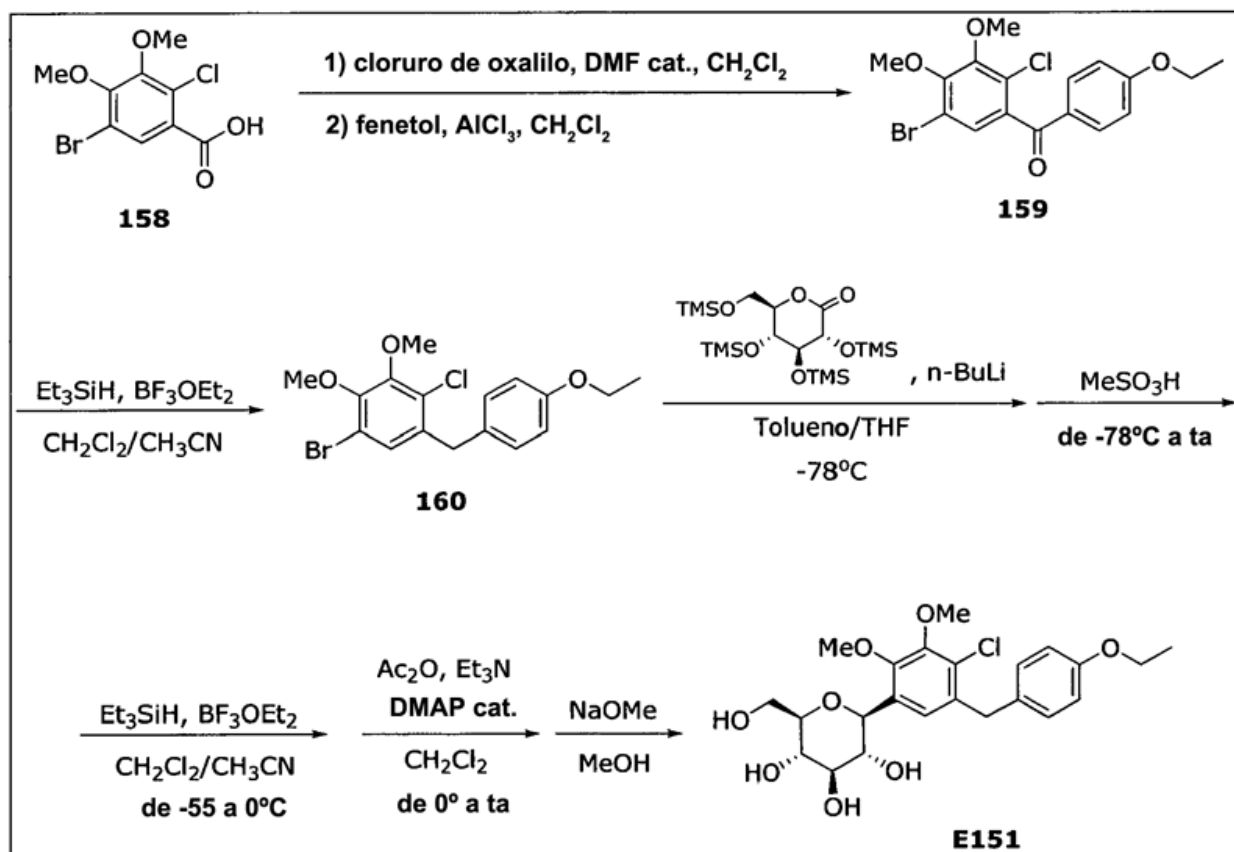


- 25

Ácido 5-bromo-2-cloro-3,4-dimetoxibenzoico (158)

- 30 A la mezcla de aldehído 157 (11,1 g, 39,4 mmol), 2-metil-2-buteno (105 ml, 985 mmol) en t-BuOH (300 ml) se le añadió KH₂PO₄ (38 g, 276 mmol). Se añadió NaClO₂ (32 g, 355 mmol, disuelto en H₂O (160 ml)) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a t.a. durante 15 horas. Se evaporó la mezcla a vacío para eliminar el disolvente. Se extrajo el residuo con EtOAc/disolución de HCl al 5% ac. (500 ml/300 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título 158 (11,6 g, 99%).

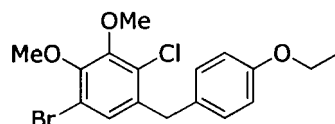
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).



(5-Bromo-2-cloro-3,4-dimetoxifenil)(4-etoxifenil)metanonametilbenzamida (159)

5 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 73 excepto porque se usó el compuesto 158 para obtener el compuesto 159.

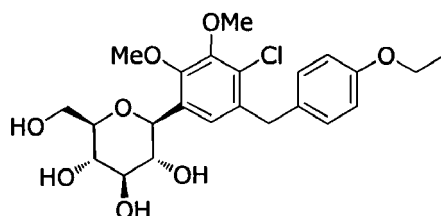
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



1-Bromo-4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dimetoxibenceno (160)

10 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 74 excepto porque se usó el compuesto 159 para obtener el compuesto 160.

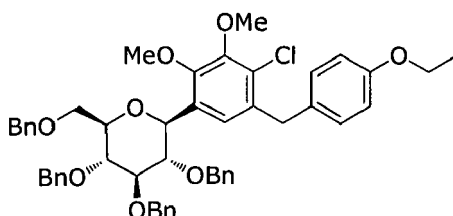
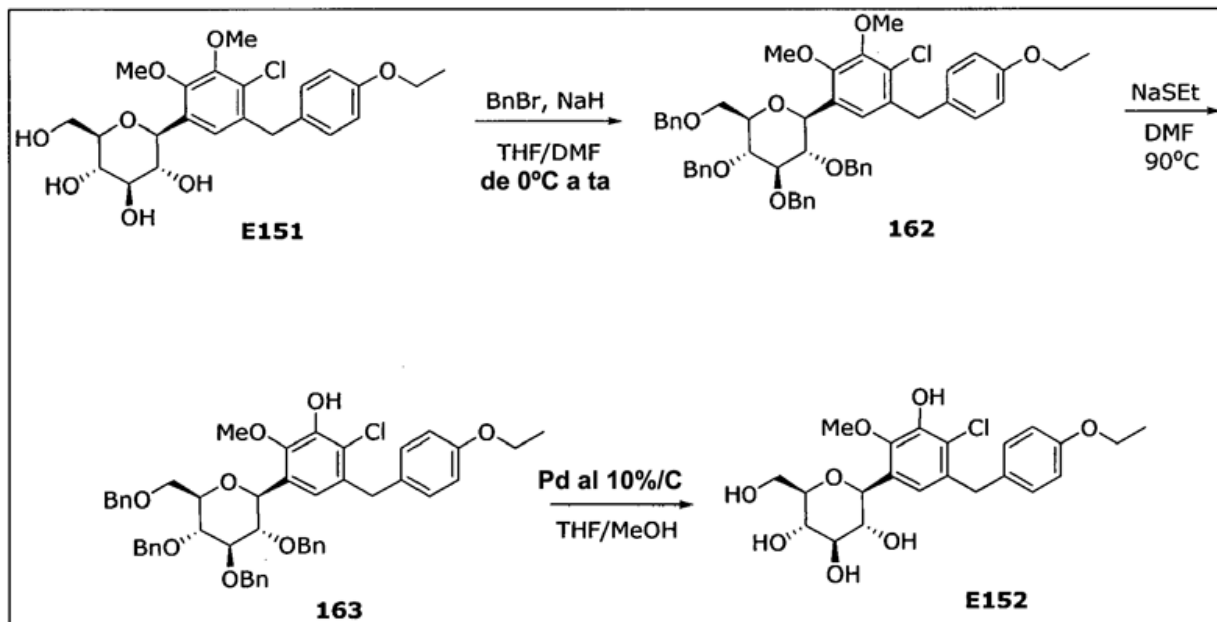
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,121 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H).



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dimetoxifenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triol (E151)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 75 excepto porque se usó el compuesto 160 para obtener el compuesto E151.

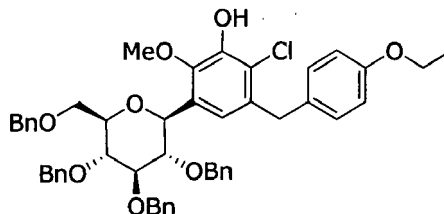
5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,13-3,94 (m, 4H), 3,93-3,84 (m, 7H), 3,67 (dd, $J = 11,9$ Hz, 5,7 Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 491$.



10 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dimetoxifenil)tetrahidro-2H-pirano (162)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 76 excepto porque se usó el compuesto E151 para obtener el compuesto 162.

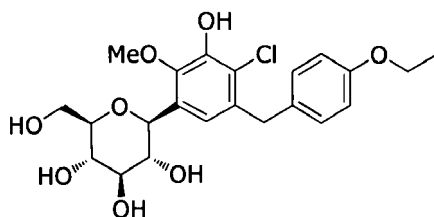
$[\text{M}+\text{Na}]^+ 851$.



15 2-Cloro-3-(4-etoxibencil)-6-metoxi-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano-2-il)fenol (163)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 77 excepto porque se usó el compuesto 162 para obtener el compuesto 163.

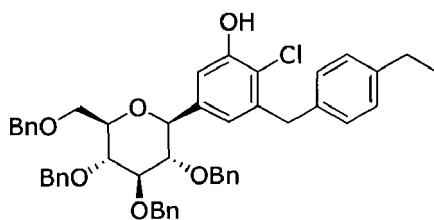
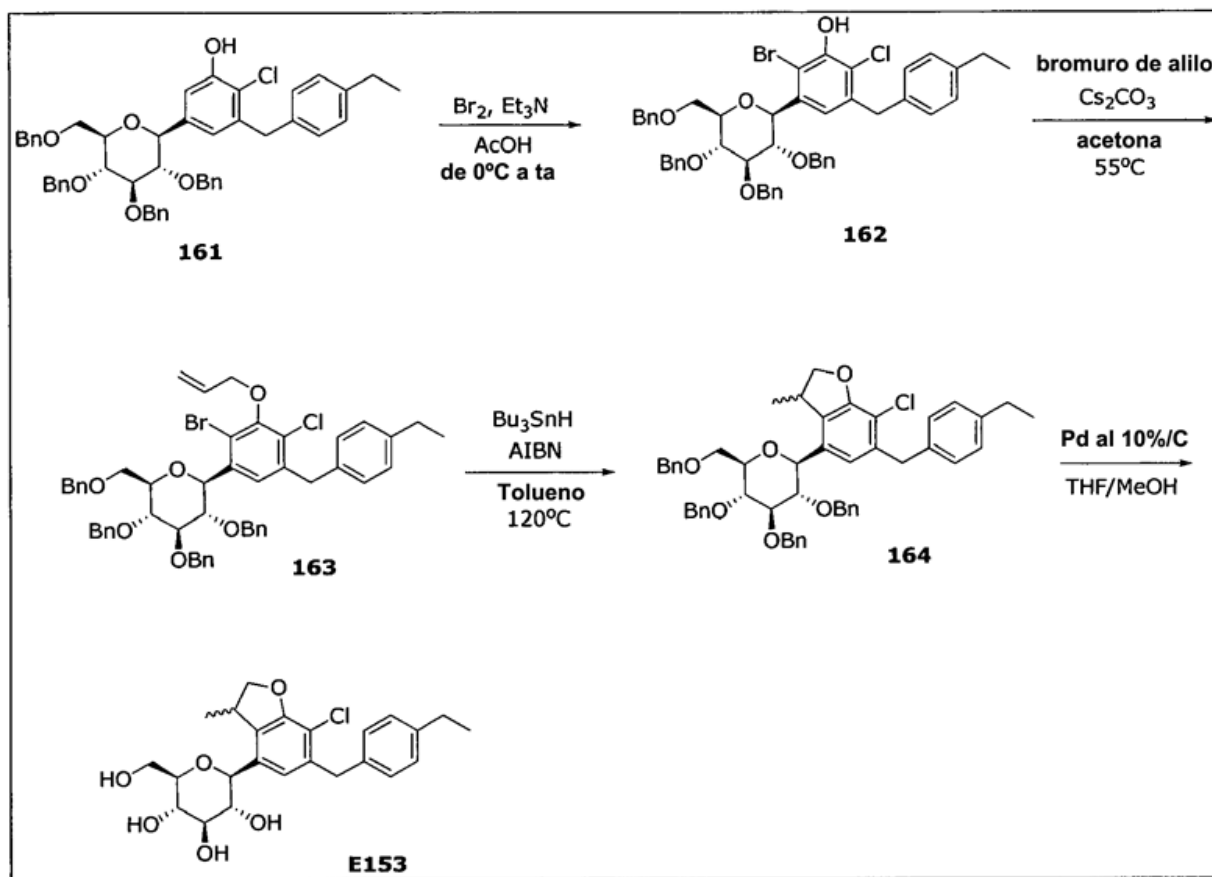
$[\text{M}+\text{Na}]^+ 837$.



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-hidroxi-2-metoxifenil)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E152)

5 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto E005 excepto porque se usó el compuesto 163 para obtener el compuesto E152.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 4H), 3,91-3,83 (m, 4H), 3,66 (dd, J = 12,0 Hz, 5,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,46-3,34 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 477.

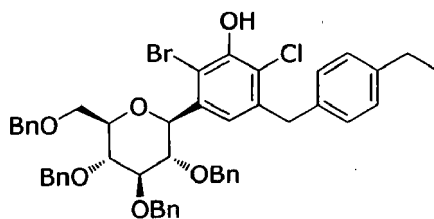


10

2-Cloro-3-(4-etilbencil)-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (161)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 27 para obtener el compuesto 161.

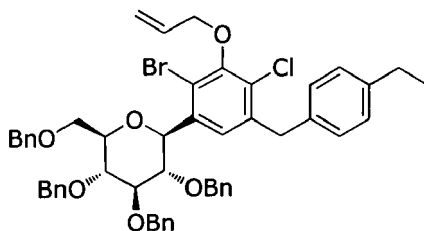
$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 791.



2-Bromo-6-cloro-5-(4-etilbencil)-3-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (162)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 28 para obtener el compuesto 162.

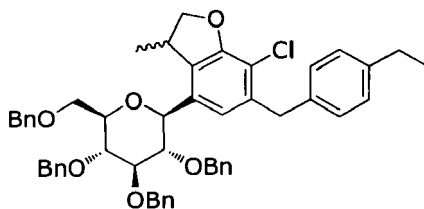
5 $[M+Na]^+$ 869.



(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(Aliloxi)-2-bromo-4-cloro-5-(4-etilbencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (163)

10 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 29 excepto porque se usa bromuro de alilo y Cs_2CO_3 para obtener el compuesto 163.

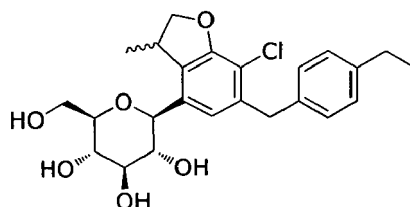
$[M+Na]^+$ 909.



7-Cloro-6-(4-etilbencil)-3-metil-4-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofurano (164)

15 A una disolución del compuesto 163 (1,52 g, 1,71 mmol) se le añadieron Bu_3SnH (3,7 ml, 13,7 mmol) y AIBN (112 mg, 0,68 mmol). Tras agitarse durante 20 h a 120°C, se añadió disolución de KF al 10% ac. para extinguir la reacción. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml), se lavó con disolución de $NaHCO_3$ saturada, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 164 (538 mg, 40%).

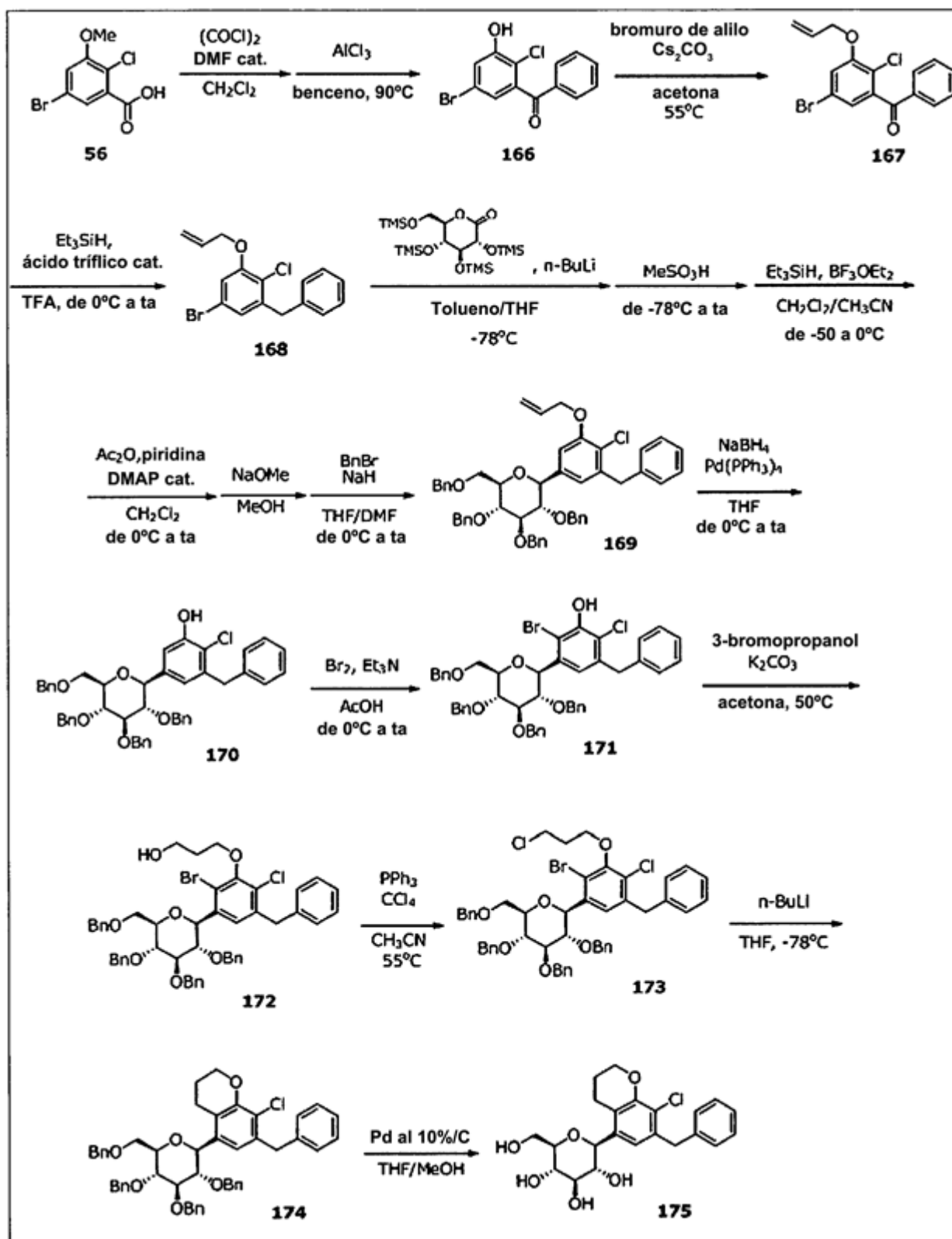
20 $[M+Na]^+$ 831.

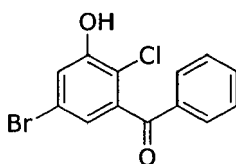
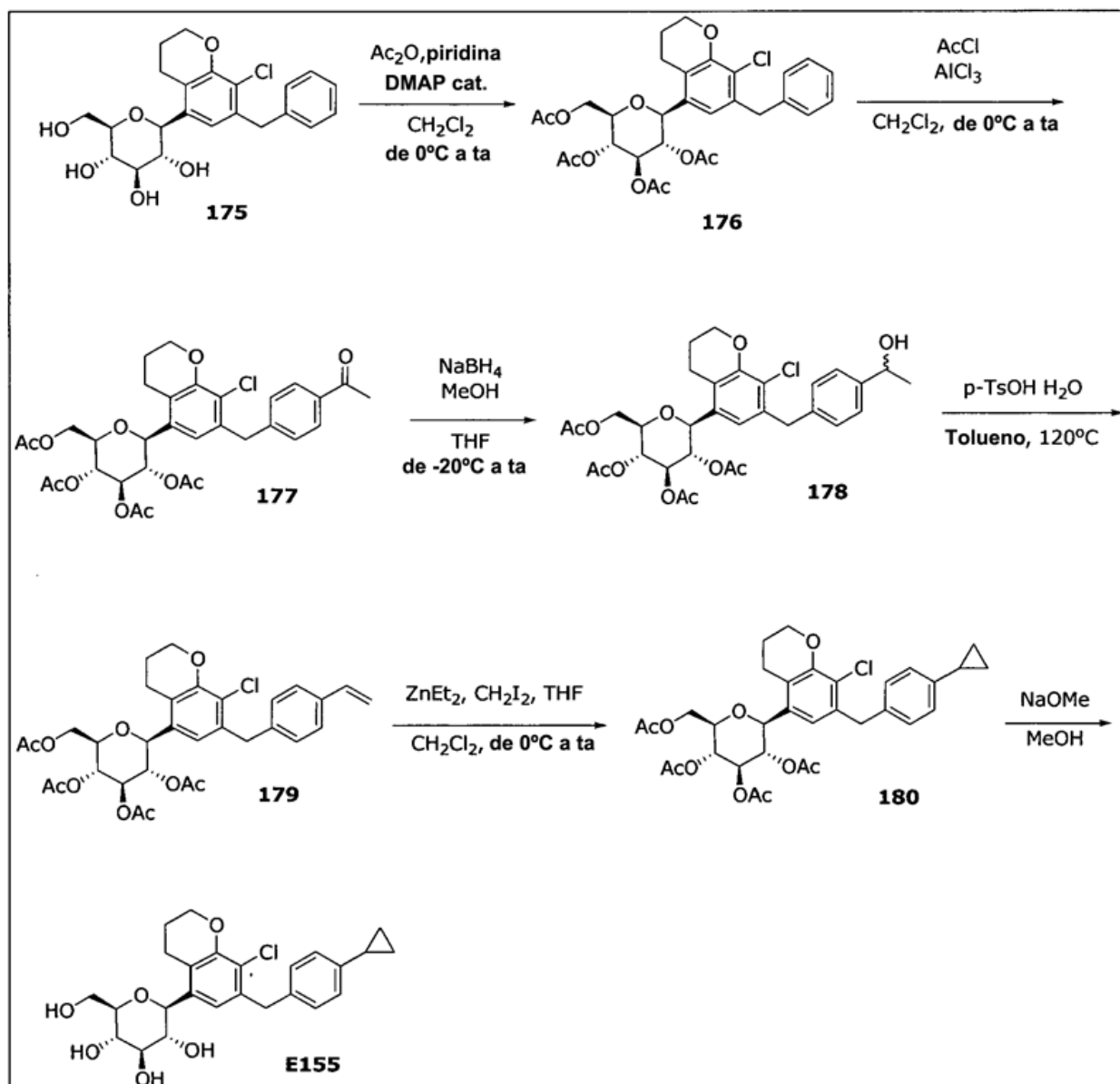


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E153)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 73 para obtener el compuesto E152.

25 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13-7,07 (m, 4H), 6,98 (s, 0,7H), 6,92 (s, 0,3H), 4,87 (s, 4H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 12,7 Hz, 0,9 Hz, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,51-3,33 (m, 4H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 0,9H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 2,1H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 471.

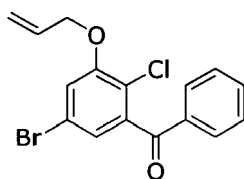




(5-Bromo-2-cloro-3-hidroxifenil)(fenil)metanona (**166**)

5 A una suspensión de compuesto **56** (6,0 g, 22,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (2,4 ml, 27,1 mmol) y cantidades catalíticas de DMF a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla a vacío y se secó a alto vacío. Se disolvió el cloruro de ácido bruto con benceno (100 ml) y se enfrió hasta 0°C . A la mezcla de reacción se le añadió AlCl_3 (6,9 g, 52,0 mmol) en porciones a 0°C . Se agitó la mezcla a 90°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta ta y se evaporó a vacío. Se enfrió el residuo hasta 0°C y se añadió disolución de HCl 1 N ac. Se extrajo la mezcla con EtOAc (150 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **166** (7,33 g, rendimiento cuantitativo).

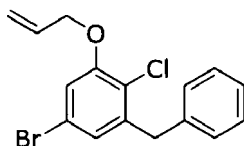
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H).



(3-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorofenil)(fenil)metanona (167)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 163 para obtener el compuesto 167.

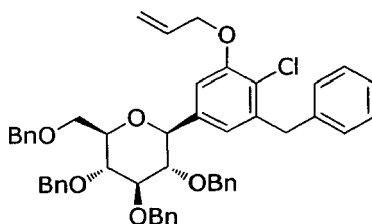
$[M+H]^+$ 351.



1-(Aliloxi)-3-bencil-5-bromo-2-clorobenceno (168)

A una disolución de metanona 167 (7,9 g, 22,6 mmol) en TFA (90 ml) se le añadieron trietilsilano (18,5 ml, 113 mmol) y ácido triflico catalítico a 0°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se evaporó la mezcla a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc (150 ml) y se neutralizó con disolución de NaHCO₃ saturada ac. Se extrajo la mezcla con EtOAc (150 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 168 (6,1 g, 80,1%).

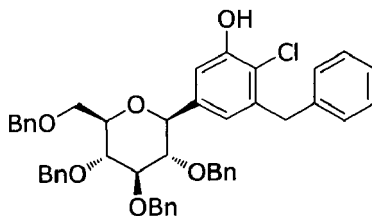
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,34-7,19 (m, 5H), 6,96 (dd, J = 9,4 Hz, 2,1 Hz, 2H), 6,13-6,03 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 17,2 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 10,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 3,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H).



(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(Aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (169)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 76 excepto porque se usó el compuesto 168 para obtener el compuesto 169.

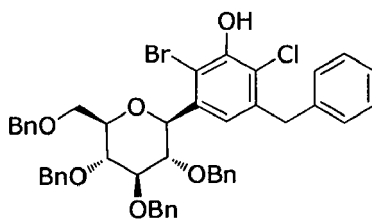
$[M+Na]^+$ 803.



3-Bencil-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (170)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 27 excepto porque se usó el compuesto 169 para obtener el compuesto 170.

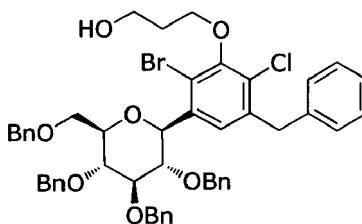
$[M+Na]^+$ 763.



3-Bencil-6-bromo-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenol (171)

- 5 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 28 excepto porque se usó el compuesto 170 para obtener el compuesto 171.

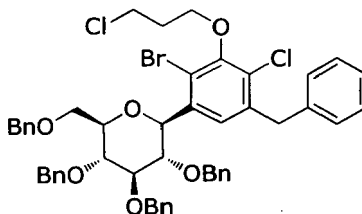
$[M+Na]^+$ 841.



3-(3-Bencil-6-bromo-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)fenoxi)propan-1-ol (172)

- 10 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 29 excepto porque se usó el compuesto 171 para obtener el compuesto 172.

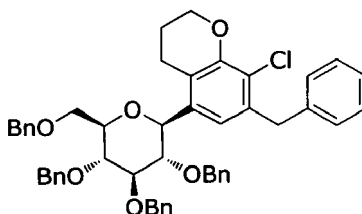
$[M+Na]^+$ 899.



- 15 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(5-Bencil-2-bromo-4-cloro-3-(3-cloropropoxi)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-pirano (173)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 29-1 excepto porque se usó el compuesto 172 para obtener el compuesto 173.

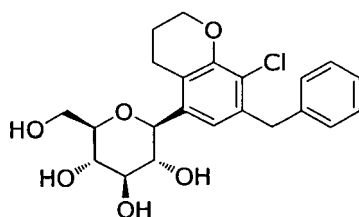
$[M+Na]^+$ 917.



- 20 7-Bencil-8-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)cromano (174)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 30 excepto porque se usó el compuesto 173 para obtener el compuesto 174.

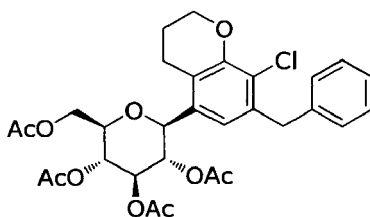
$[M+Na]^+$ 803.



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Bencil-8-clorocromano-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (175)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto E005 excepto porque se usó el compuesto 174 para obtener el compuesto 175.

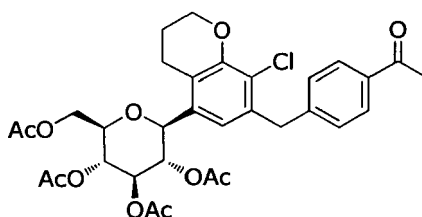
5 $[M+Na]^+$ 443.



Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-bencil-8-clorocromano-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (176)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 25 excepto porque se usó el compuesto 175 para obtener el compuesto 176.

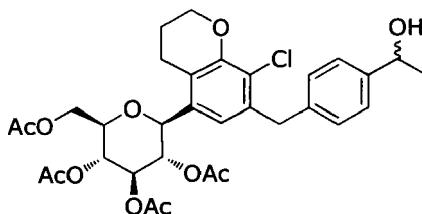
10 $[M+Na]^+$ 611.



Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-(4-acetilbencil)-8-clorocromano-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (177)

15 A una disolución del acetato 176 (500 mg, 0,85 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadieron $AlCl_3$ (691 mg, 5,18 mmol) y cloruro de acetilo (0,37 ml, 5,18 mmol) a $0^\circ C$. Se calentó la mezcla hasta ta lentamente y se dejó a ta durante 3 horas. Se enfrió la mezcla hasta $0^\circ C$ y se añadió disolución de HCl 1 N ac. para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 177 (540 mg, rendimiento cuantitativo).

20 $[M+Na]^+$ 653.

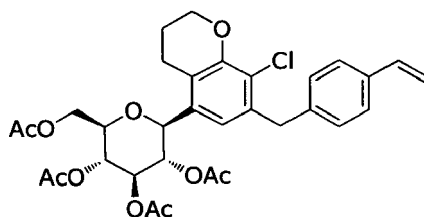


Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(7-(4-acetilbencil)-8-clorocromano-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (178)

25 A una disolución del acetato 177 (540 mg, 0,86 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron $NaBH_4$ (65 mg, 1,71 mmol) y MeOH (0,23 ml, 5,56 mmol) a $-20^\circ C$. Se calentó la mezcla hasta ta lentamente y a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla, se le añadió disolución de $NaHCO_3$ saturada ac. para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 178

(480 mg, 89%).

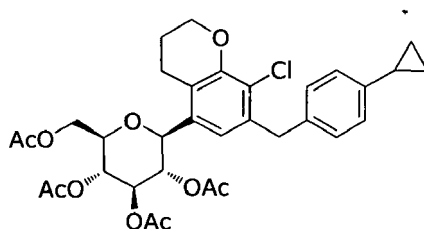
$[M+Na]^+$ 655.



5 Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(8-cloro-7-(4-vinilbencil)cromano-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (179)

A una disolución de acetato 178 (480 mg, 0,76 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió p-TsOH monohidratado. Se agitó la mezcla durante 90 min a 120°C. Se enfrió la mezcla hasta ta y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 179 (270 mg, 58%).

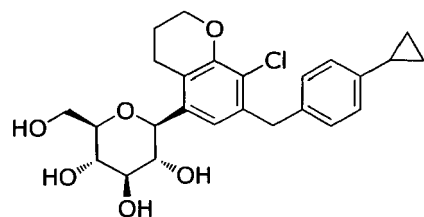
$[M+Na]^+$ 637.



10 Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(8-cloro-7-(4-ciclopropilbencil)cromano-5-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (180)

15 Se enfrió la mezcla de Et_2Zn (1,1 M en tolueno, 4 ml, 4,39 mmol) y CH_2Cl_2 (8 ml) hasta 0°C. Se añadió TFA ((0,34 ml, 4,39 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml)) a la mezcla a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Se añadió CH_2I_2 ((0,36 ml, 4,39 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml)) a la mezcla a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 h. Se añadió el acetato 179 ((270 mg, 0,44 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml)) a la mezcla a 0°C. Se calentó la mezcla hasta ta lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se extrajo la mezcla con $EtOAc/NH_4Cl$ saturado ac. (50 ml/50 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el producto del título 180 (152 mg, 55%).

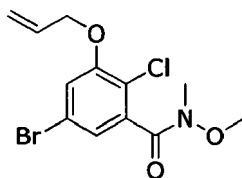
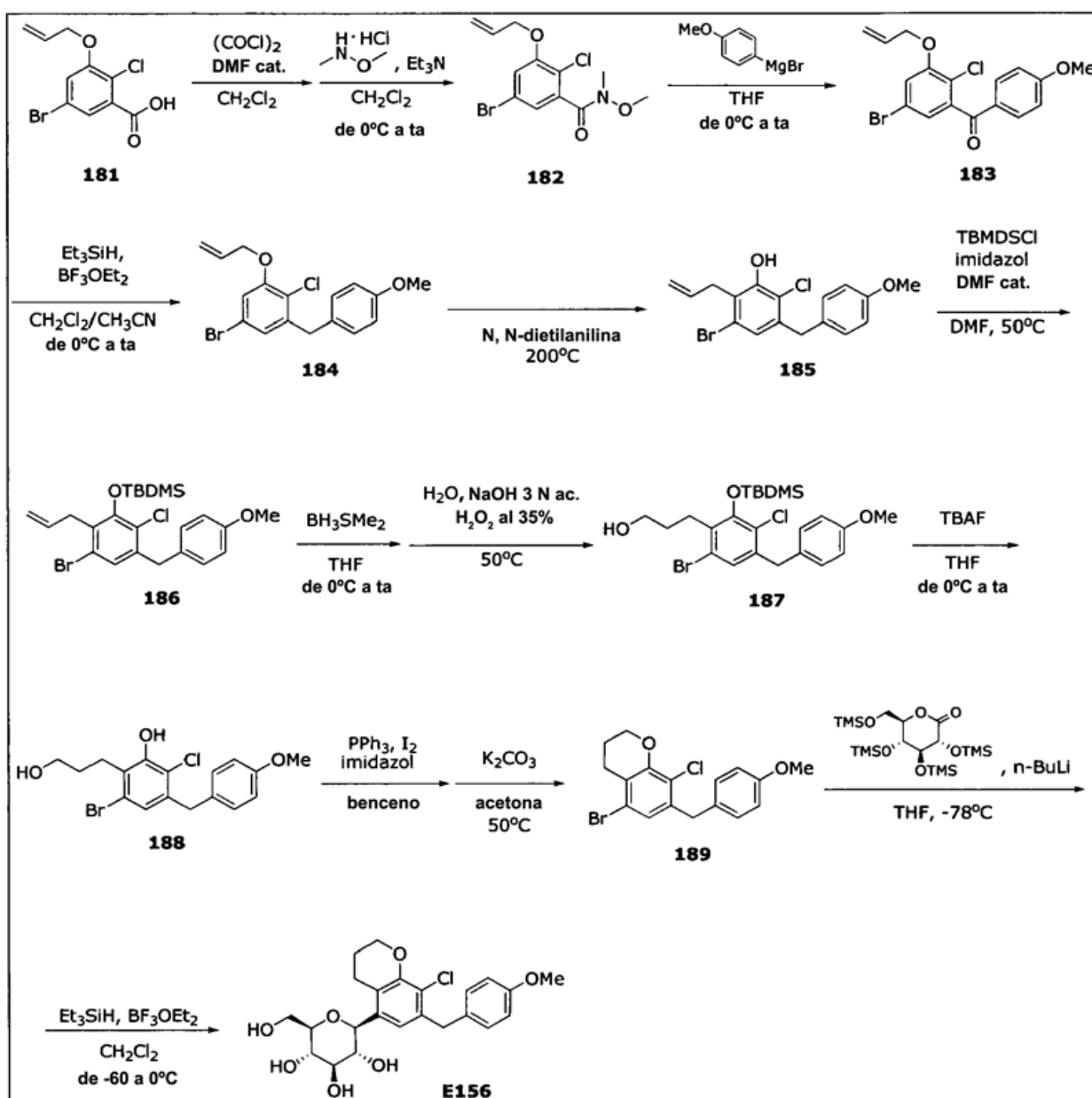
20 $[M+Na]^+$ 651.



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-Cloro-7-(4-ciclopropilbencil)cromano-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E155)

25 A una suspensión de acetato 180 (152 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOMe (25% en peso en MeOH, 0,05 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió AcOH glacial a la mezcla para acidificar la mezcla. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (fase inversa) para proporcionar el compuesto E155 (37 mg, 34%).

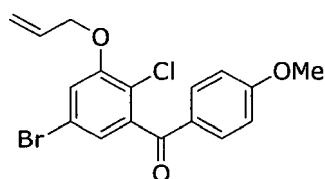
30 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,90 (s, 4H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 4,03 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 10,0$ Hz, $J_{AB} = 15,0$ Hz, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H); $[M+Na]^+$ 483.



3-(Aliloxi)-5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (182)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 22 para obtener el compuesto 182.

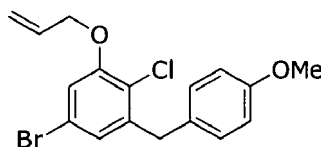
5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.



(3-(Aliloxi)-5-bromo-2-clorofenil)(4-metoxifenil)metanona (183)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 31 excepto porque se usó el compuesto 182 para obtener el compuesto 183.

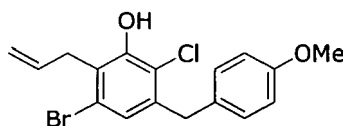
$[M+H]^+$ 381.



1-(Aliloxi)-5-bromo-2-cloro-3-(4-metoxibencil)benceno (184)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del producto 74 excepto porque se usó el compuesto 183 para obtener el compuesto 184.

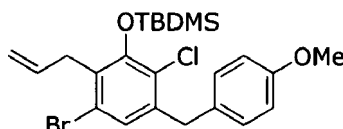
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 14,3 Hz, 2,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,14-6,03 (m, 1H), 5,51 (qd, J = 8,6 Hz, 0,76 Hz, 1H), 5,51 (qd, J = 5,3 Hz, 0,66 Hz, 1H), 4,63-4,59 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).



2-Alil-3-bromo-6-cloro-5-(4-metoxibencil)fenol (185)

Se agitó la mezcla de bromuro 184 (2,52 g, 6,85 mmol) en N,N -dietilanilina (8 ml) a 200°C durante 45 horas. Se enfrió la mezcla hasta ta y se extrajo con EtOAc/disolución de HCl 1 N ac. (100 ml/100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 185 (2,3 g, 91%).

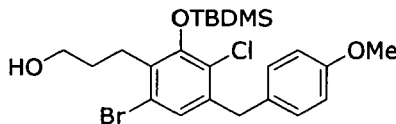
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (dt, J = 5,4 Hz, 1,5 Hz, 2H).



(2-Alil-3-bromo-6-cloro-5-(4-metoxibencil)fenoxi)(terc-butil)dimetilsilano (186)

A una disolución de fenol 185 (2,29 g, 6,23 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (1 M en THF, 9,35 ml, 9,35 mmol), imidazol (1,3 g, 18,7 mmol) y DMAP catalítica. Se agitó la mezcla a 50°C durante 15 horas. Se extrajo la mezcla con EtOAc/disolución de NaCl al 50% ac. (100 ml/500 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 186 (2,57 g, 86%).

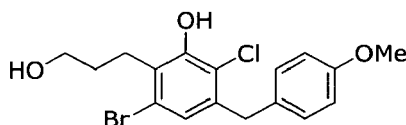
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,93-5,81 (m, 1H), 5,08-4,96 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (dt, J = 5,1 Hz, 1,6 Hz, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,30 (s, 6H).



3-(6-Bromo-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-cloro-4-(4-metoxibencil)fenil)propan-1-ol (187)

A una disolución de bromuro 186 (2,57 g, 5,33 mmol) en THF (35 ml) se le añadió complejo de borano-dimetilsulfuro (10 M en THF, 0,18 ml, 1,76 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadieron H_2O (0,5 ml), disolución de NaOH 3 N ac. (1,1 ml), H_2O_2 al 35% (0,65 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 50°C durante 30 min y se enfrió hasta ta. Se extrajo la mezcla con EtOAc/disolución de NaCl al 50% ac. (100 ml/100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 187 (1,73 g, 65%).

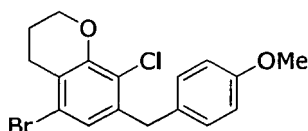
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,30 (s, 3H).



3-Bromo-6-cloro-2-(3-hidroxipropil)-5-(4-metoxibencil)fenol (188)

5 A una disolución de alcohol 187 (1,73 g, 3,46 mmol) en THF (28 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 7,0 ml, 6,92 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a ta. Se extrajo la mezcla con EtOAc/disolución de NH_4Cl saturada ac. (500 ml/50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 188 (1,19 g, 89%).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,97-1,87 (m, 3H).

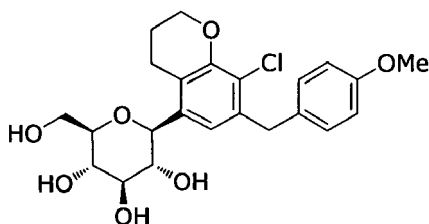


5-Bromo-8-cloro-7-(4-metoxibencil)cromano (189)

15 (Etapa 1) A una disolución de alcohol 188 (1,19 g, 3,09 mmol) en benceno (30 ml) se le añadieron PPh_3 (1,21 g, 4,63 mmol) e imidazol (1,18 g, 4,63 mmol) a ta. Se añadió I_2 (en benceno (3 ml), 0,42 g, 6,18 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se extrajo la mezcla con éter/disolución de NaHCO_3 saturada ac. (100 ml/100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se llevó el yoduro bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 (Etapa 2) A una disolución de yoduro bruto (1,60 g) en acetona (35 ml) se añadió K_2CO_3 (0,64 g, 4,64 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado 189 (0,97 g, 85% (2 etapas)).

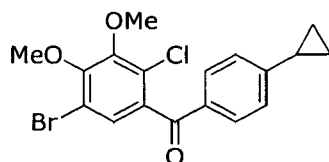
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H).



25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-Cloro-7-(4-metoxibencil)cromano-5-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E156)

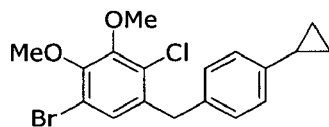
Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto E011 excepto porque se usó el compuesto 189 para obtener el compuesto E156.

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,91 (s, 4H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,01 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10,0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,1$ Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,55-3,33 (m, 4H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 473.



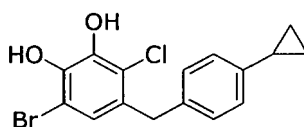
Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 159 para obtener el compuesto 190.

5 [M+H]⁺ 395.



Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 160 para obtener el compuesto 191.

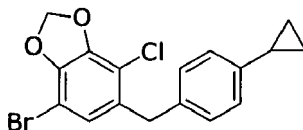
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,09 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 2H), 0,75-0,67 (m, 2H).



6-Bromo-3-cloro-4-(4-ciclopropilbencil)benceno-1,2-diol (192)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 77 para obtener el compuesto 192.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H).



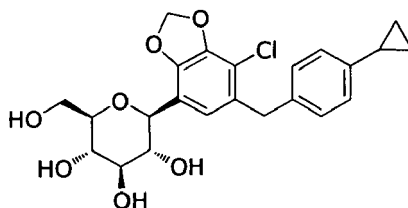
5

7-Bromo-4-cloro-5-(4-ciclopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol (193)

A una disolución de fenol 192 (1,75 g, 4,95 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron dibromometano (0,42 ml, 5,94 mmol) y Cs_2CO_3 (5,7 g, 17,3 mmol) a t.a. Se agitó la mezcla a 90°C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se separó por filtración para retirar las sales inorgánicas. Se extrajo el filtrado con EtOAc/disolución de NaCl al 50% ac. (100 ml/500 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 193 (1,17 g, 65%).

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,91-1,83 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2H), 0,69-0,63 (m, 2H).



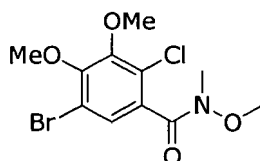
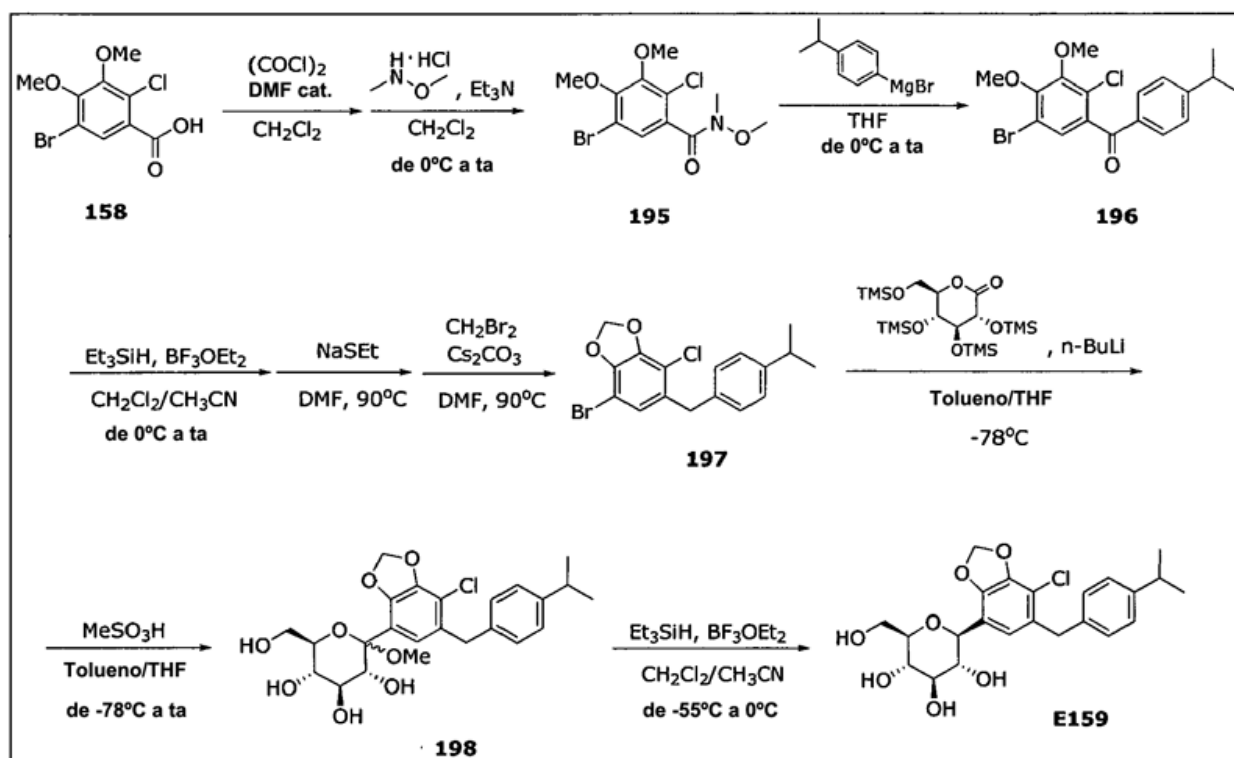
15

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E158)

Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto E011 excepto porque se usó el compuesto 193 para obtener el compuesto E158.

20

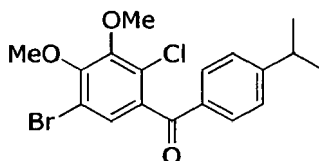
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,06 (dd, $J = 7,0$ Hz, 1,0 Hz, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,98 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10,9$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,49-3,33 (m, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,68-0,60 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.



5-Bromo-2-cloro-N,3,4-trimetoxi-N-metilbenzamida (195)

5 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 182 excepto porque se usó el compuesto 158 para obtener el compuesto 195.

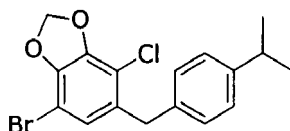
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (s a, 3H), 3,39 (s a, 3H).



(5-Bromo-2-cloro-3,4-dimetoxifenil)(4-isopropilfenil)metanona (196)

10 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 183 excepto porque se usó el compuesto 195 para obtener el compuesto 196.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

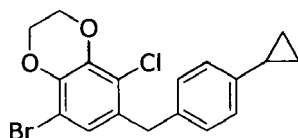
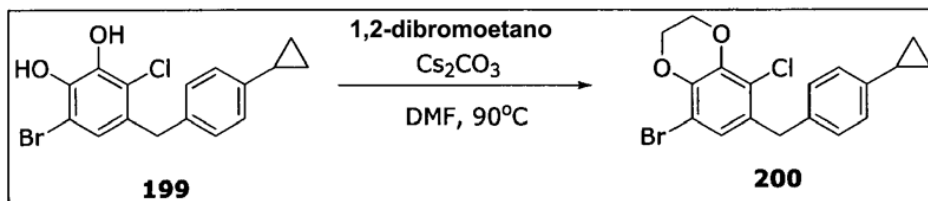


7-Bromo-4-cloro-5-(4-isopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol (197)

15 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 193 para obtener el compuesto 197.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,99 (s, 2H),

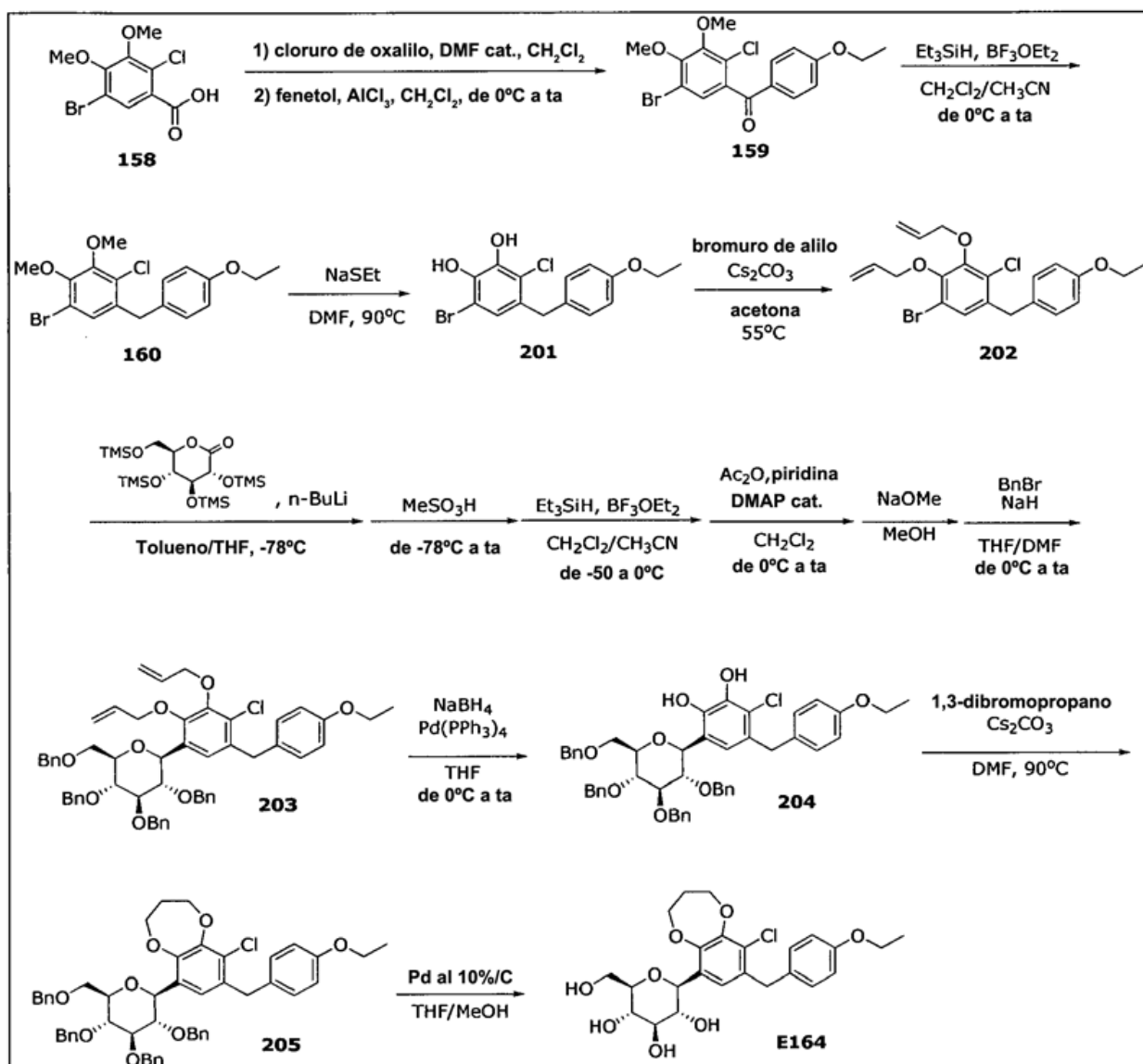
2,98-2,85 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

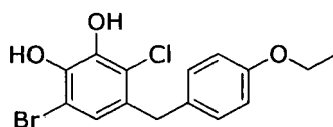


8-Bromo-5-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (200)

- 5 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 193 excepto porque se usa 1,2-dibromoetano para obtener el compuesto 200.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,41-4,36 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 2,09-1,83 (m, 1H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,71-0,66 (m, 2H).

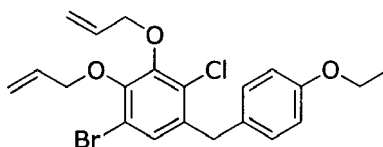




6-Bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)benceno-1,2-diol (201)

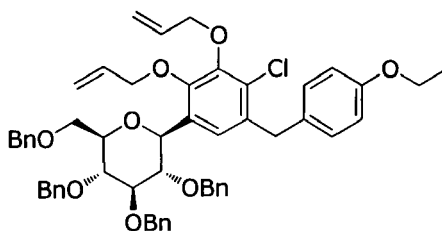
Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 77 excepto porque se usó el compuesto 160 para obtener el compuesto 201.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 4,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).



2,3-Bis(aliloxi)-1-bromo-4-cloro-5-(4-etoxibencil)benceno (202)

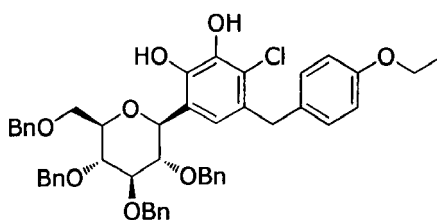
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,21-6,08 (m, 2H), 5,46-5,39 (m, 2H), 5,31-5,25 (m, 2H), 4,63-4,54 (m, 4H), 4,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).



(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-Tris(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-6-(2,3-bis(aliloxi)-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)tetrahidro-2H-pirano (203)

- 15 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 162 excepto porque se usó el compuesto 202 para obtener el compuesto 203.

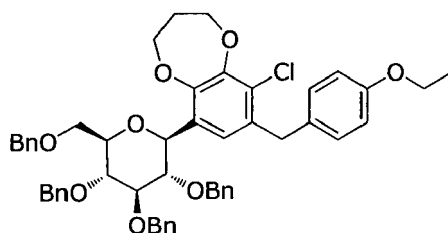
$[\text{M}+\text{Na}]^+ 903$.



3-Cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)benceno-1,2-diol (204)

- 20 A una disolución de compuesto 203 (2,82 g, 2,06 mmol) en THF (20 ml) se añadieron NaBH_4 (0,23 g, 6,00 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,23 g, 0,20 mmol) a 0°C . Se calentó la mezcla hasta t.a. lentamente y se agitó a t.a. durante 12 h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y disolución de NH_4Cl saturada ac. (50 ml) se añadió a la mezcla lentamente. Se extrajo la mezcla con EtOAc (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 204
- 25 (1,42 g, 86%).

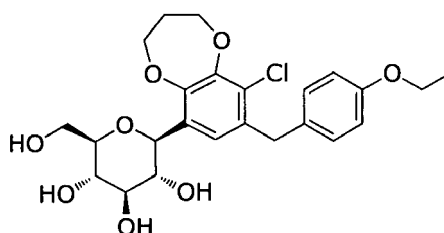
$[\text{M}+\text{Na}]^+ 823$.



6-Chloro-7-(4-ethoxybenzyl)-9-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-piran-2-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (205)

- 5 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto 200 excepto porque se usa 1,3-dibromopropano para obtener el compuesto 205.

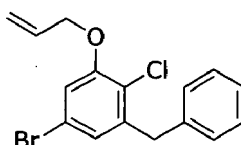
$[M+Na]^+$ 863.



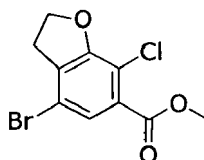
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-Chloro-8-(4-ethoxybenzyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E164)

- 10 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto E005 excepto porque se usó el compuesto 205 para obtener el compuesto E164.

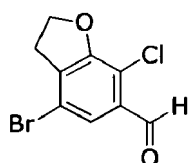
1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,88 (dd, J = 11,9 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 1H); $[M+Na]^+$ 503.



- 15 1-(Aliloxi)-3-bencil-5-bromo-2-clorobenceno (206)
- 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,46 (dq, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,33 (dq, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 5,2, 1,6 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H); $[M+H]^+$ 337.

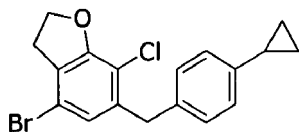


- 20 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-carboxilato de metilo (207)
- 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (s, 1H), 4,75 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,33 (t, J = 9,2 Hz, 2H); $[M+H]^+$ 291, 293.



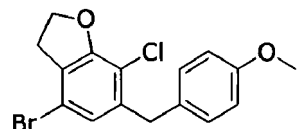
- 25 4-Bromo-7-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-carbaldehído (208)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,79 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.



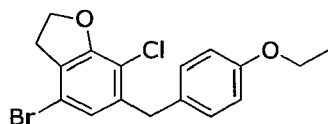
4-Bromo-7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofurano (209)

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,67 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.



4-Bromo-7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano (210)

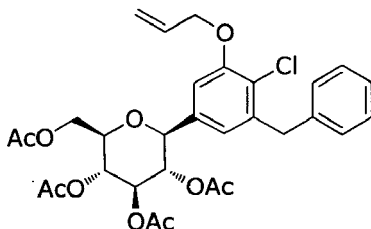
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,71 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.



10

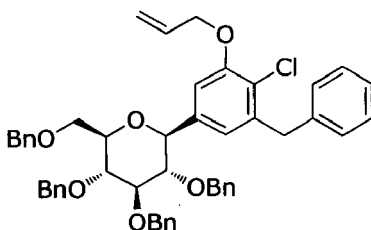
4-Bromo-7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofurano (211)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,70 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,25 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.



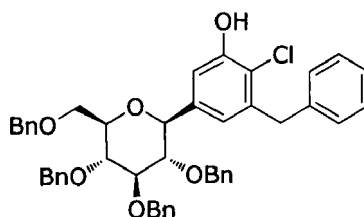
15 Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-(aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)tetrahidro-2H-pirano-3,4,5-triilo (212)

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,47 (dq, $J = 17,6, 2,0$ Hz, 1H), 5,35 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,30 (dq, $J = 10,4, 1,6$ Hz, 1H), 5,12 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,06 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 3H), 4,13-4,03 (m, 5H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,70 (s, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 611.



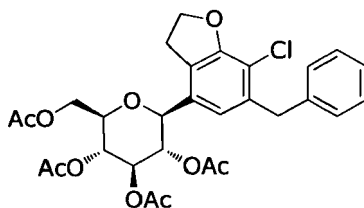
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(Aliloxi)-5-bencil-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-pirano (213)

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,31 (m, 13H), 7,26-7,19 (m, 10H), 6,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 14,8, 2,0$ Hz, 2H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,46 (dq, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,31 (dq, $J = 10,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,94 (ABq, $J_{AB} = 15,2$ Hz, 2H), 4,90 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,70-4,64 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,52-4,49 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,08 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 803.



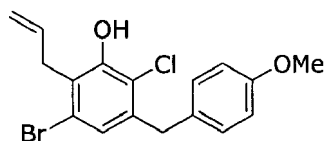
3-Bencil-2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-((benciloxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (214)

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (m, 13H), 7,27-7,21 (m, 8H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,93 (ABq, $J_{AB} = 16,0$ Hz, 2H), 4,89 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,82-3,75 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 763$.



Triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(Acetoximetil)-6-(6-bencil-7-cloro-2,3-dihidrobencofuran-4-il)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (215)

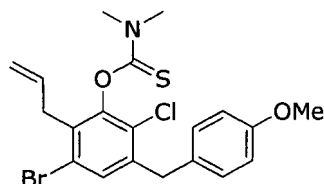
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 5,30 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,19 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,42 (td, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,70 (s, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 597$.



15 2-Alil-3-bromo-6-cloro-5-(4-metoxibencil)fenol (216)

20 Se calentó una disolución de 1-(aliloxi)-5-bromo-2-cloro-3-(4-metoxibencil)benceno (1,20 g, 3,26 mmol) en dietilnilina (3 ml) en un tubo sellado a 200°C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se extinguió mediante adición lenta de HCl 1 M (50~100 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100~150 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 216 (1,10 g, 2,99 mmol, 92%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,97-5,87 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+ 369$.

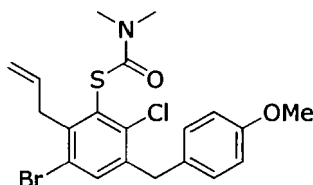


25 Dimetilcarbamotioato de O-2-alil-3-bromo-6-cloro-5-(4-metoxibencil)fenilo (217)

30 A una disolución de compuesto 216 (1,62 g, 4,41 mmol) y cloruro de N,N'-dimetilcarbamoilo (1,09 g, 8,81 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadieron DMAP (0,93 g, 7,64 mmol) y TEA (2,45 ml, 17,6 mmol) a ta. Tras agitarse a 35°C durante la noche, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se extinguió con HCl 1 M (50 ml). Se extrajo la mezcla con DCM (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 217 (1,82 g, 4,00 mmol, 91%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,92-5,82 (m, 1H), 5,07-

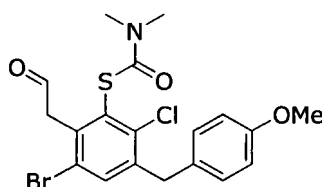
5,05 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 3,98 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 20,8 Hz, J_{AB} = 15,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,37 (s, 3H); $[M+H]^+$ 456.



Dimetilcarbamotioato de S-2-alil-3-bromo-6-cloro-5-(4-metoxibencil)fenilo (218)

- 5 Se agitó una disolución de compuesto 217 (1,70 g, 3,74 mmol) en feniléter (8 ml) a 240°C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 218 (1,48 g, 3,25 mmol, 87%).

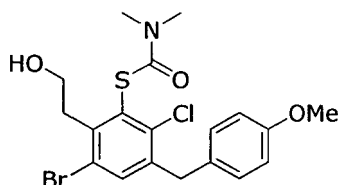
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,91-5,82 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,17 (s a, 3H), 3,03 (s a, 3H); $[M+H]^+$ 456.



Dimetilcarbamotioato de S-3-bromo-6-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-(2-oxoetil)fenilo (219)

- 15 A una disolución de compuesto 218 (1,48 g, 3,25 mmol) en THF/agua (15 ml/15 ml) se le añadieron NaIO_4 (2,78 g, 13,02 mmol) y OsO_4 (0,4 ml, 2,5% en isopropanol). Tras agitarse a ta durante la noche, se extinguió la reacción con disolución de Na_2SO_3 saturada (20 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto 219 bruto se secó a alto vacío y se usó sin purificación adicional (1,57 g, 3,44 mmol, 106%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,63 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,14 (s a, 3H), 3,01 (s a, 3H); $[M+\text{Na}]^+$ 480.

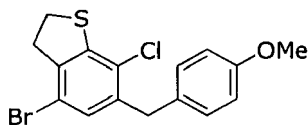


20

Dimetilcarbamotioato de S-3-bromo-6-cloro-2-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxibencil)fenilo (220)

- 25 A una disolución de compuesto 219 (1,46 g, 3,18 mmol) en THF/MeOH (70 ml/7 ml) se le añadieron NaBH_4 (132 mg, 3,50 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitarse a 0°C durante 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO_4 saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 220 (1,02 g, 2,22 mmol, 70%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,19 (s a, 3H), 3,04 (s a, 3H); $[M+H]^+$ 460.

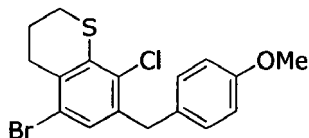


- 30 4-Bromo-7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (221)

Se calentó una mezcla de compuesto 220 (0,96, 2,09 mmol) y KOH (0,70 g, 12,6 mmol) en THF/MeOH (9,6 ml/9,6 ml) en un tubo sellado a 60°C durante 4 h. Tras enfriarse hasta ta, se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 M (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4

anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 221 (0,65 g, 1,76 mmol, 84%).

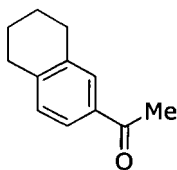
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.



5

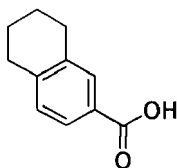
5-Bromo-8-cloro-7-(4-metoxibencil)tiocromano (222)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.



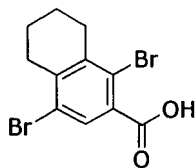
10 1-(5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-2-il)etanona (223)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68-7,65 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 175.



Ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (224)

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,86-2,78 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 177.

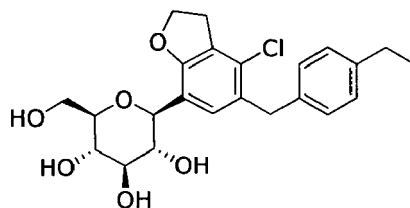


Ácido 1,4-dibromo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (225)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 2,86-2,78 (m, 4H), 1,85-1,79 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.

20 Preparación de derivados finales:

EJEMPLO 010



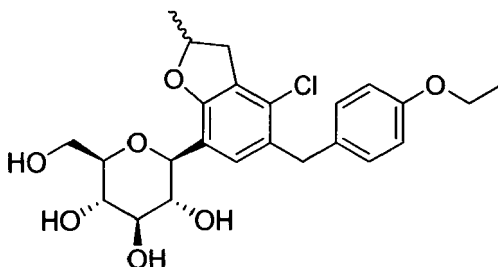
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E010)

25 A una disolución de compuesto 35 (1,03 g, 1,30 mmol) en THF/MeOH (30 ml/30 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10%,

154 mg). Se agitó la mezcla a *ta* bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 h. Se retiró el catalizador mediante filtración, y luego se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (fase inversa) para proporcionar el compuesto E010 (0,28 g, 0,64 mmol, 49%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 4H), 4,61 (sext, J = 8,8 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (ABq, Δ_{VAB} = 9,6 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,59 (t, J = 14,8 Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,23 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 457.

EJEMPLO 011



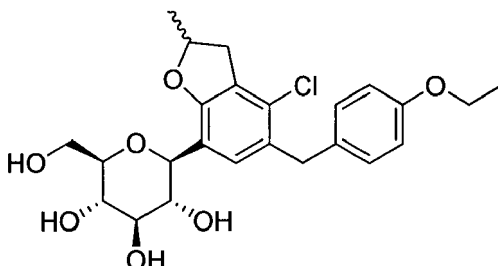
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E011)

A una disolución de bromuro 90 (2,38 g, 6,24 mmol) en tolueno/THF (30 ml/15 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota n-butilitio (2,5 M en hexanos, 2,5 ml, 6,24 mmol) y se agitó la mezcla durante 40 min a la misma temperatura. Luego se añadió una disolución de gluconolactona protegida con TMS (2,30 g, 4,80 mmol) en tolueno (15 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 2 horas a -78°C. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición de cloruro de amonio saturado acuoso (50 ml). Tras completar la adición, se elevó gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para rendir el compuesto (3R,4S,5R,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-3,4,5-tris(trimetilsililo)-6-((trimetilsililo)metil)tetrahydro-2H-piran-2-ol, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional (4,46 g).

A una disolución del alcohol bruto (4,46 g, 5,79 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron CH₃SO₃H (0,6 N en MeOH, 18 ml, 10,4 mmol) a -78°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta -30°C. A una mezcla se le añadió disolución de NaHCO₃ saturada ac. (50 ml) para extinguir la reacción. Tras la dilución con agua, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol bruto (2,52 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución del compuesto de triol (2,52 g) en CH₂Cl₂/CH₃CN (25 ml/25 ml) se le añadieron trietilsilano (1,7 ml, 10,2 mmol) y dietileterato de trifluoruro de boro (1,3 ml, 10,2 mmol) a -60°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla hasta -10°C. A una mezcla se añadió disolución de NaHCO₃ saturada ac. (20 ml) para extinguir la reacción. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. y se evaporó a vacío para retirar CH₂Cl₂ y CH₃CN. Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título E011 (81 mg, 2,8% (3 etapas)).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,83 (s, 4H), 4,31 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96-3,81 (m, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,49-3,25 (m, 4H), 2,81 (dd, J = 16,0 Hz, 7,4 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H); [M+NH₄]⁺ 482

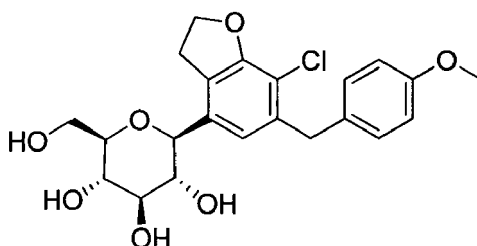
EJEMPLO 014



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E014)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,83 (s, 4H), 4,31 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,96-3,81 (m, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,49-3,25 (m, 4H), 2,81 (dd, $J = 16,0$ Hz, 7,4 Hz, 2H), 1,45 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 482.

EJEMPLO 019

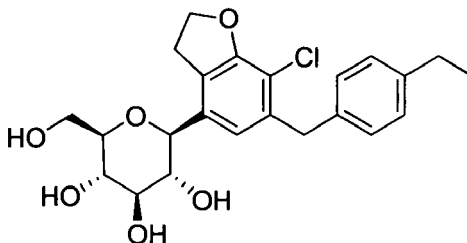


- 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E019)

Se agitó una suspensión de compuesto 68 (340 mg, 0,48 mmol) y Pd/C (10% en peso, 45 mg) en THF (4,0 ml) y MeOH (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 24 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (C18) para proporcionar el producto E019 (15 mg, 7%) como un sólido blanco.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,09 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,81-6,79 (m, 2H), 4,62 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,97 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 17,9$ Hz, $J_{\text{AB}} = 14,8$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 11,8$, 1,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 5H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 459.

EJEMPLO 020

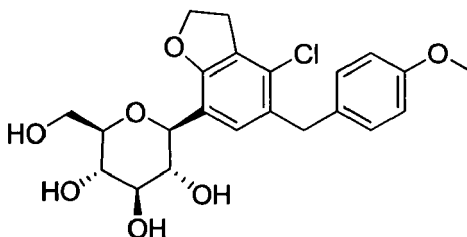


- 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-Etilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E020)

Se agitó una suspensión de compuesto 72 (490 mg, 0,61 mmol) y Pd/C (10% en peso, 74 mg) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2 durante 14 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (C18) para proporcionar el producto E020 (25 mg, 8%) como un sólido marrón.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (dd, $J = 10,2$, 8,6 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 4,61 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, 2H), 3,87 (dd, $J = 12,0$, 1,2 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 5H), 2,58 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457.

EJEMPLO 021



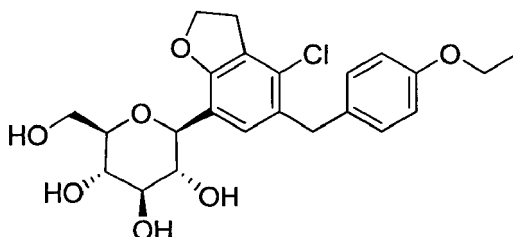
- 30 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E021)

triol (E021)

Se agitó una suspensión de compuesto 50 (407 mg, 0,51 mmol) y Pd/C (10% en peso, 50 mg) en THF (5,0 ml) y MeOH (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante 24 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (C18) para proporcionar el producto E021 (65 mg, 27%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 (s, 1H), 7,04 (dt, J = 8,2, 2,4 Hz, 2H), 6,79 (dt, J = 8,2, 2,4 Hz, 2H), 4,65-4,54 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,94 (ABq, Δν_{AB} = 10,4 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H); [M+Na]⁺ 459.

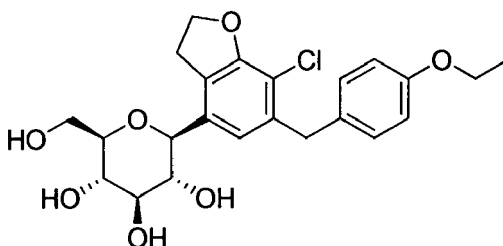
EJEMPLO 022



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-etoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E022)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66-4,55 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 4H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 3H), 3,2 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 473.

EJEMPLO 024

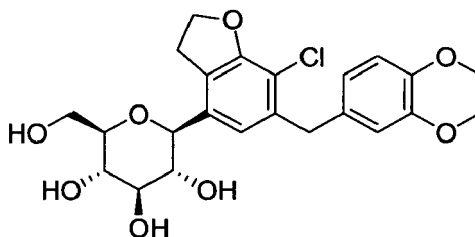


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-etoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E024)

Se agitó una suspensión de compuesto 81 (2,0 g, 2,46 mmol) y Pd/C (10% en peso, 200 mg) en THF (12 ml) y MeOH (12 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (C18) para proporcionar el producto E024 (514 mg, 46%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,06 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 8,8, Hz, 2H), 4,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 4H), 3,37-3,33 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 473.

EJEMPLO 045

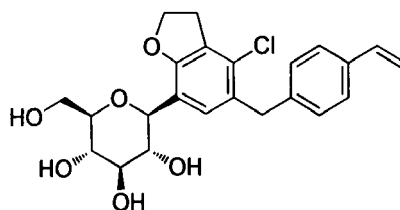


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metil)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E045)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,83 (s, 1H), 6,79-6,67 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 4,61 (t, J = 8,6, Hz, 2H), 4,17 (s,

4H), 4,14 (d, J = 9,2, Hz, 1H), 3,96-3,86 (m, 3H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 6H); [M+Na]⁺ 487.

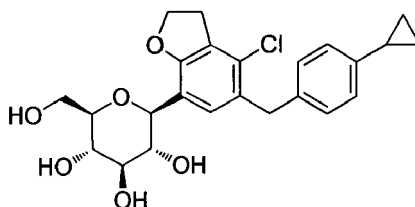
EJEMPLO 119



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-vinylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E119)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14-7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 17,6, 0,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,2, 0,8 Hz, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,01 (ABq, Δ_{VAB} = 10,4 Hz, J_{AB} = 15,4 Hz, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H); [M+Na]⁺ 455.

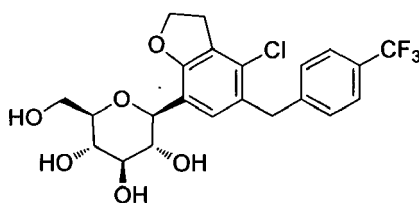
EJEMPLO 120



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-ciclopropilbenzyl)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E120)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 4,29 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,96 (ABq, Δ_{VAB} = 10,4 Hz, J_{AB} = 15,4 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H); [M+Na]⁺ 469.

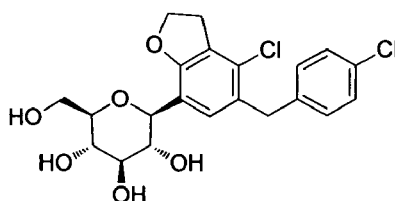
EJEMPLO 122



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-(trifluorometil)benzyl)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E122)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,23 (t, J = 8,6 Hz, 2H); [M+Na]⁺ 497.

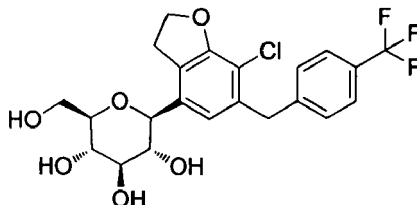
EJEMPLO 123



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-clorobenzil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E123)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24-7,21 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 3H), 4,67-4,56 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,00 (ABq, Δ_ν_{AB} = 8,9 Hz, J_{AB} = 15,4 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 3H), 3,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H); [M+Na]⁺ 463.

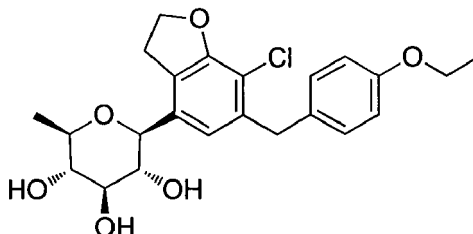
EJEMPLO 124



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E124)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,63 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,17-4,13 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 3H), 3,38-3,34 (m, 3); [M+Na]⁺ 497.

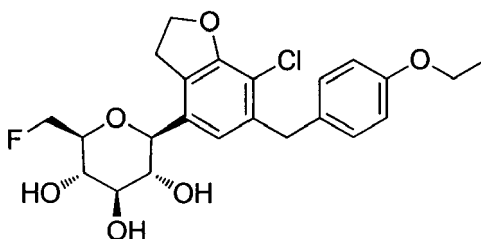
EJEMPLO 125



(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E125)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,09-7,06 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 3H), 4,61 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 457.

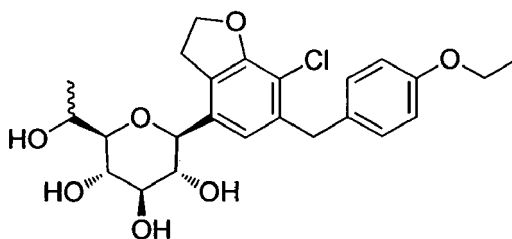
EJEMPLO 126



(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-Chloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E126)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,09-7,07 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 3H), 4,68-4,55 (m, 3H), 4,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,53-3,39 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 475.

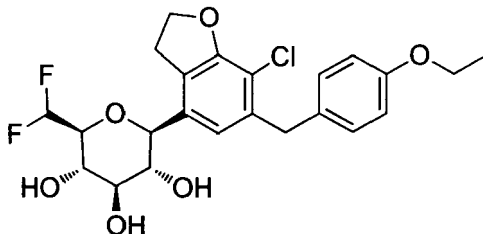
EJEMPLO 127



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(1-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E127)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10-7,06 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,60 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,62 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,47-3,40 (m, 3H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 9,6$, 2,0 Hz, 1H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), mezcla 2:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.

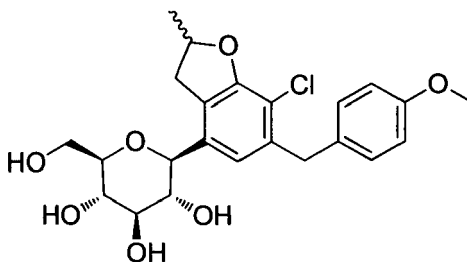
EJEMPLO 128



(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-Chloro-6-(4-ethoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(difluoromethyl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E128)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09-7,07 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 3H), 6,04 (td, $J = 54,0$, 0,8 Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,66-3,34 (m, 6H), 3,29-3,27 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493.

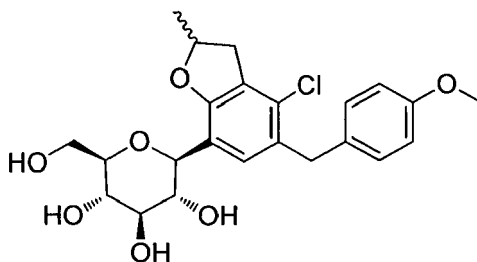
EJEMPLO 130



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E130)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82-6,78 (m, 3H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 9,2$, 3,6 Hz, 1H), 3,96 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,5$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 5H), 3,06-3,00 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) mezcla 1:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 473.

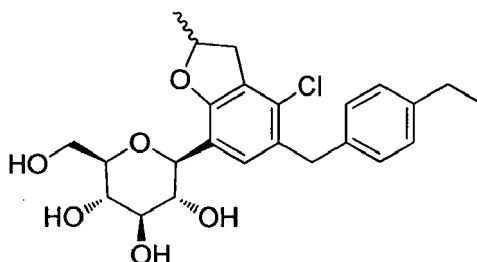
EJEMPLO 131



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E131)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,12-7,07 (m, 3H), 6,80-6,78 (m, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,61 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,93 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 13,7$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,4$ Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 4H), 2,84-2,78 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H) mezcla 1:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 473.

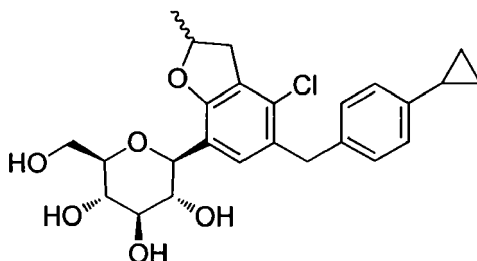
EJEMPLO 132



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E132)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,13 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 9,6$, 8,4 Hz, 1H), 3,97 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 8,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 16,8$ Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 3H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,58 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) mezcla 1:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.

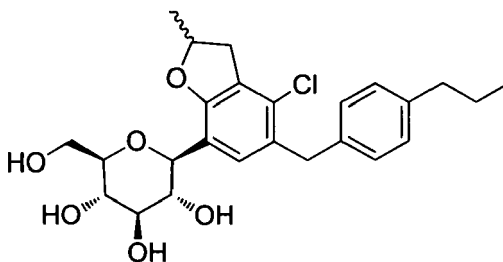
EJEMPLO 133



- 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E133)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,11 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 2H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 9,6$, 8,4 Hz, 1H), 3,95 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 12,0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 16,4$ Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 4H), 2,85-2,79 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H) mezcla 1:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.

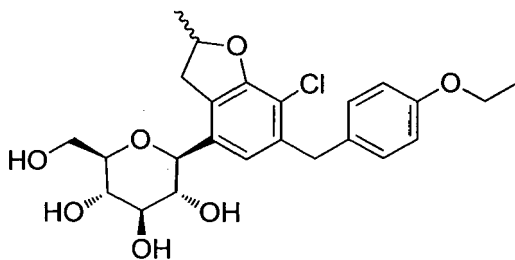
15 EJEMPLO 134



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-2-metil-5-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E134)

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,13 (s, 1H), 7,09-7,03 (m, 4H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 9,6$, 8,4 Hz, 1H), 3,97 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 19,0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 13,0$ Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 3H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H) mezcla 1:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 485.

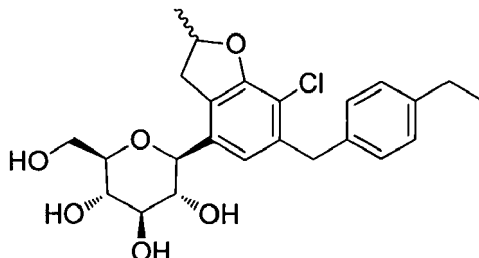
EJEMPLO 135



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E135)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7,09-7,07 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 3H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 8,8 , 3,6 Hz, 1H), 4,00-3,95 (m, 4H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H) mezcla 1:1; [M+Na]⁺ 487.

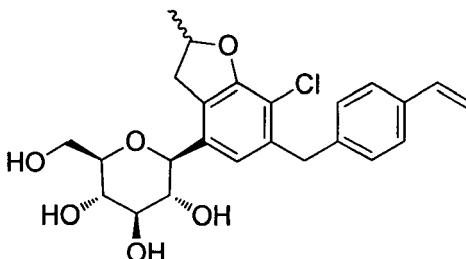
EJEMPLO 136



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E136)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7,10-7,05 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 3,99 (ABq, Δ_{VAB} = 19,5 Hz, J_{AB} = 15,0 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H) mezcla 1:1; [M+Na]⁺ 471.

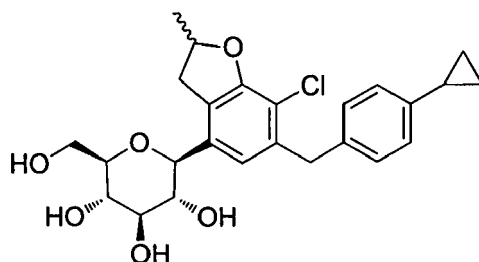
EJEMPLO 137



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-2-metil-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E137)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 17,6, 0,8 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,8, 0,8 Hz, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 8,8 , 3,6 Hz, 1H), 4,02 (ABq, Δ_{VAB} = 18,0 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,0 Hz, 3H) mezcla 1:1; [M+Na]⁺ 469.

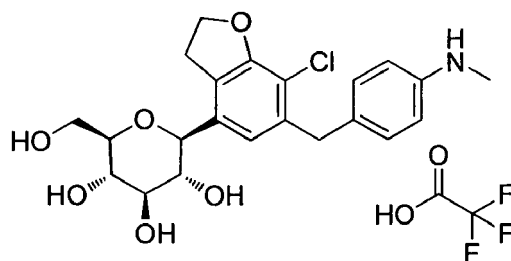
EJEMPLO 138



((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E138)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz, 1H), 3,97 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 19,6$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 5H), 2,93-2,87 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H) mezcla 1:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+ 483$.

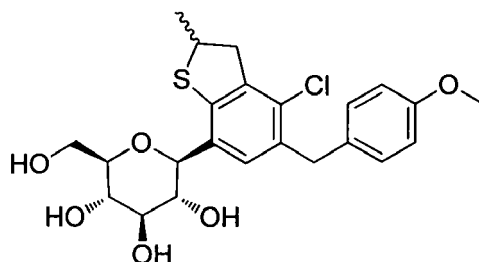
EJEMPLO 141



- 10 2,2,2-Trifluoroacetato de ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(metilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E141)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,41-7,34 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 4,62 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,39-3,36 (m, 3H), 3,04 (s, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 458$.

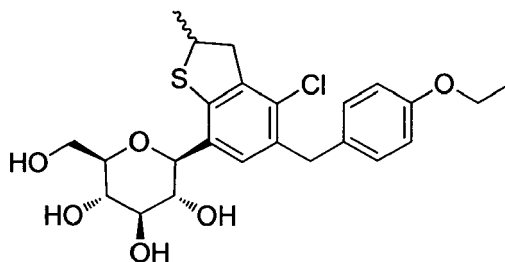
EJEMPLO 142



- 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobencob[ti]ofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E142)

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,13-7,08 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,10 (dd, $J = 9,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,31-3,06 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H) mezcla 1,5:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+ 489$.

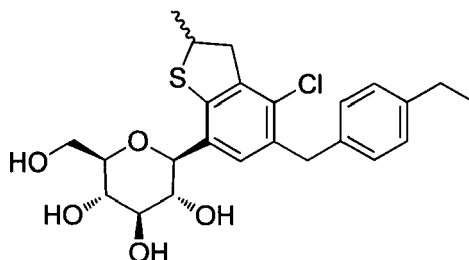
EJEMPLO 143



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E143)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,13-7,06 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,10 (dd, $J = 9,4, 4,4$ Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) mezcla 1,5:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.

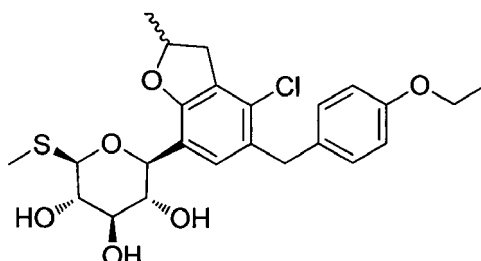
EJEMPLO 144



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E144)

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,13 (s, 1H), 7,08-7,04 (m, 4H), 4,09 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,57 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) mezcla 2:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.

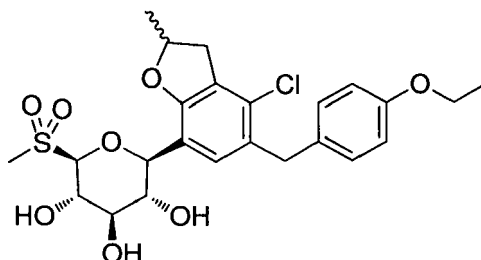
EJEMPLO 145



- 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczo[furan-7-il)-6-(metiltio)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E145)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,05-4,94 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 3,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 1,45 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) mezcla 2:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.

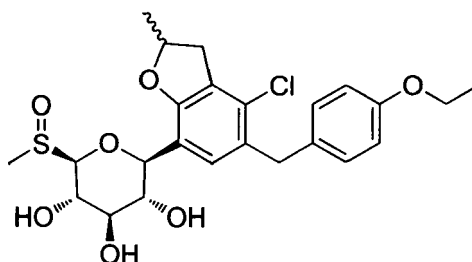
20 EJEMPLO 146



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczo[furan-7-il)-6-(metilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E146)

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,04-7,02 (m, 3H), 6,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 6H), 3,24-3,22 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 6H) mezcla 2:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535.

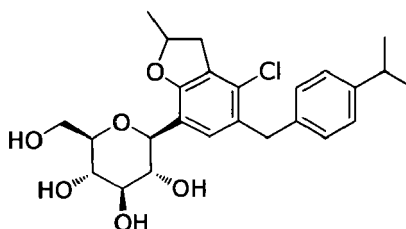
EJEMPLO 147



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-etoxybencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-((S)-metilsulfinil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E147)

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,03-7,01 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 6H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 6H) mezcla 2:1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 519.

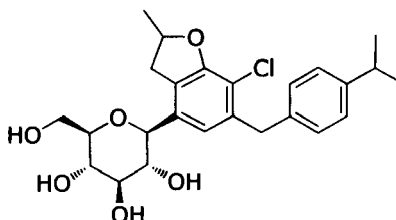
EJEMPLO 149



10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E149)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,07 (s, 4H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,55 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 3H), 3,28 (quint, $J = 1,6$ Hz, 4H), 2,84-2,76 (m, 2H), 1,42 (t, $J = 6,28$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); $\text{M}+\text{Na}^+$ 485.

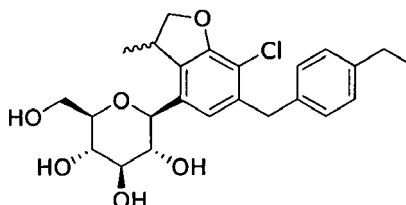
EJEMPLO 150



15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E150)

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (s, 4H), 6,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 8,8, 3,7$ Hz, 1H), 3,97 (ABq, $J = 15,26$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,55 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,33-3,98 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,24$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); $\text{M}+\text{Na}^+$ 485.

EJEMPLO 153

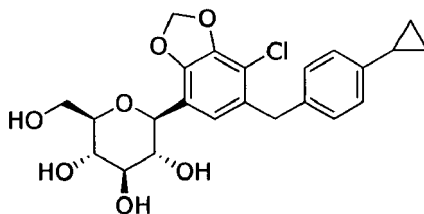


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E153)

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13-7,07 (m, 4H), 6,98 (s, 0,7H), 6,92 (s, 0,3H), 4,87 (s, 4H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,33-

4,24 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,90 (dd, $J = 12,7$ Hz, $0,9$ Hz, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,51-3,33 (m, 4H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, $0,9$ H), 1,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 2,1H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 471.

EJEMPLO 158

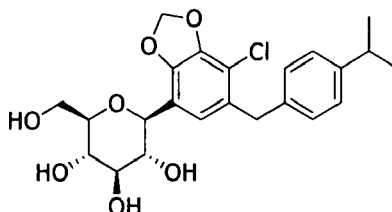


- 5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E158)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,06 (dd, $J = 7,0$ Hz, $1,0$ Hz, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,98 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 10,9$ Hz, $J_{AB} = 15,2$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,49-3,33 (m, 3H), 1,93-1,81 (m, 1H), 0,97-0,89 (m, 2H), 0,68-0,60 (m, 2H); $[M+Na]^+$ 471.

10

EJEMPLO 159

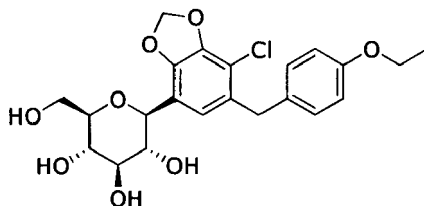


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-isopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E159)

- 15 Se realizó un procedimiento similar a la preparación del compuesto E158 excepto porque se usó el compuesto 197 para obtener el compuesto E159.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17-7,09 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,06 (dd, $J = 7,4$ Hz, $1,1$ Hz, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 9,6$ Hz, $J_{AB} = 15,2$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 12,0$ Hz, $1,6$ Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,52-3,23 (m, 3H), 2,94-2,79 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); $[M+Na]^+$ 473.

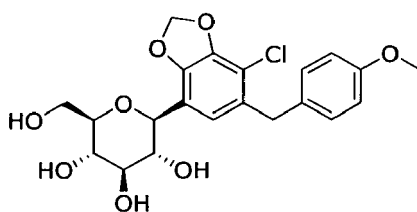
- 20 EJEMPLO 160



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E160)

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,06 (dd, $J = 6,9$ Hz, $1,1$ Hz, 2H), 4,86 (s, 4H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,02 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 12,1$ Hz, $J_{AB} = 7,0$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,89 (dd, $J = 11,9$ Hz, $1,6$ Hz, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 473.

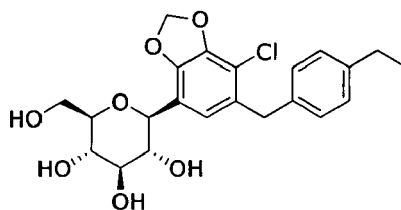
EJEMPLO 161



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-metoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E161)

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,06 (dd, $J = 7,1$ Hz, 1,1 Hz, 2H), 4,89 (s, 4H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,97 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 11,1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461.

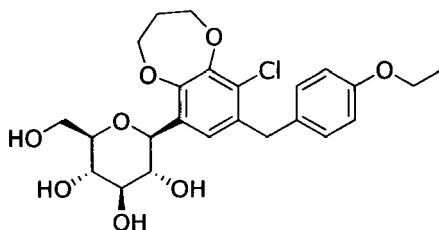
EJEMPLO 162



10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E162)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (s, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,06 (dd, $J = 7,0$ Hz, 1,1 Hz, 2H), 4,86 (s, 4H), 4,28 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,89 (dd, $J = 12,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,62 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 459.

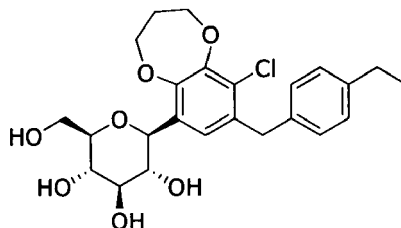
15 EJEMPLO 164



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-Cloro-8-(4-etoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E164)

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,75$ Hz, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,88 (dd, $J = 11,9$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,29-2,10 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.

EJEMPLO 165

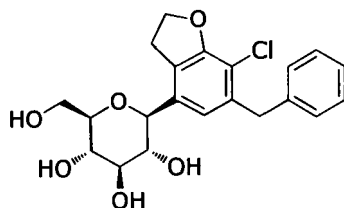


25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-Cloro-8-(4-etilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E165)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (s, 4H), 4,86 (s, 4H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 4,01 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 11,8$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,1$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 11,9$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,52-3,44 (m,

2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31-2,11 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 487.

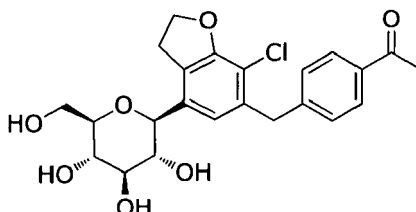
EJEMPLO 166



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-Bencil-7-cloro-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E166)

- 5 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28-7,24 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,65 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,07 (ABq, $\Delta_{VAB} = 18,0$ Hz, $J_{AB} = 14,8$ Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 3H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H); $[M+Na]^+$ 429.

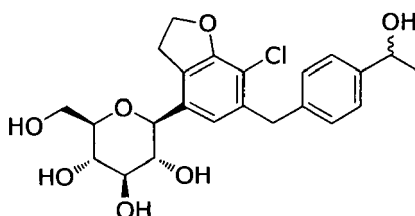
EJEMPLO 168



- 10 1-(4-((7-Chloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofuran-6-il)metil)fenil)etanona (E168)

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (dt, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 3H), 3,45-3,38 (m, 3H), 2,61 (s, 3H); $[M+H]^+$ 449, $[M+Na]^+$ 471.

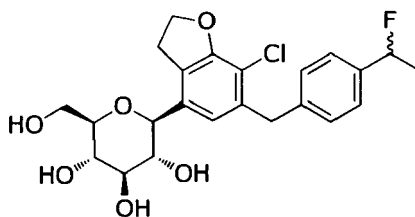
- 15 EJEMPLO 169



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-(1-hidroxi-etil)bencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E169)

- 20 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,82 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,07 (ABq, $\Delta_{VAB} = 17,5$ Hz, $J_{AB} = 15,2$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J = 12,0$, 1,6 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 3H), 1,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 473.

EJEMPLO 170

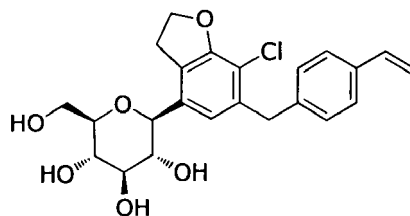


- 25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-(1-fluoro-etil)bencil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E170)

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,81 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H),

4,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,07 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,4 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 3H), 3,42-3,39 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H); $[M+Na]^+$ 475.

EJEMPLO 171

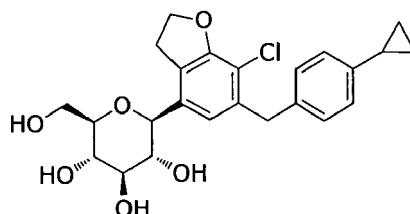


- 5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E171)

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 17,6, 1,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,4 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,91 (dd, J = 11,6, 1,2 Hz, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 3H), 3,41-3,31 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H); $[M+Na]^+$ 455.

10

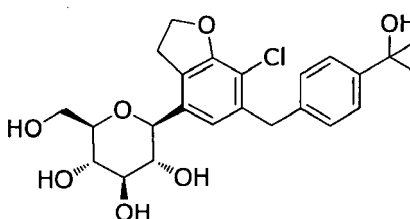
EJEMPLO 172



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E172)

- 15 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,59 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 19,0 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 3H), 3,35-3,33 (m, 3H), 1,85-1,79 (m, 1H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H); $[M+Na]^+$ 469.

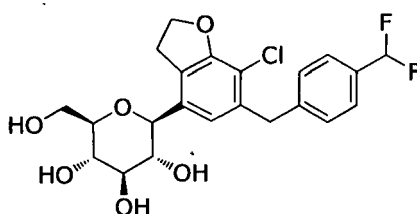
EJEMPLO 175



- 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E175)

1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,05 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,0 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 3H), 3,40-3,38 (m, 3H), 1,53 (s, 6H); $[M+Na]^+$ 487.

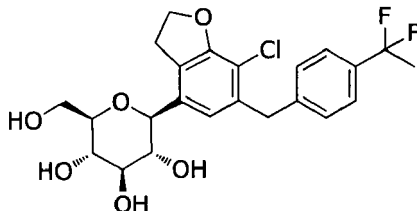
EJEMPLO 176



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(difluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E176)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (t, $J = 56,4$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 3H), 3,43-3,37 (m, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 479$.

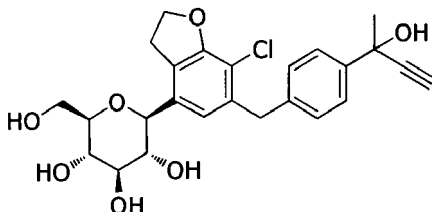
EJEMPLO 177



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E177)

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,65 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 3H), 1,90 (t, $J = 18,4$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 493$.

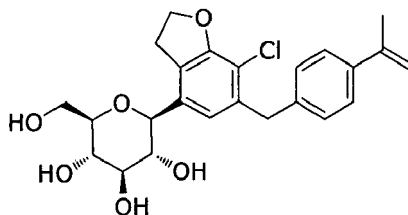
EJEMPLO 179



- 15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(2-hidroxibut-3-in-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E179)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,62 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 17,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,41-3,35 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 1,68 (s, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 449$, $[\text{M}+\text{K}]^+ 497$.

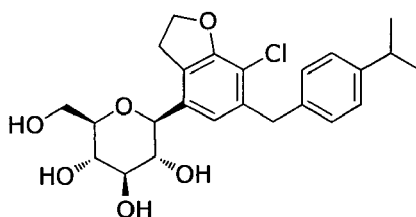
- 20 EJEMPLO 180



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(prop-1-en-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E180)

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,31-5,30 (m, 1H), 5,01-5,00 (m, 1H), 4,60 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,02 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 17,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 3H), 3,37-3,26 (m, 3H), 2,10-2,09 (m, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 469$.

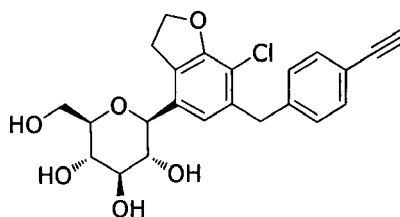
EJEMPLO 181



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E181)

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (s, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,64 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,03 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,1$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,90 (dd, $J = 12,0, 1,2$ Hz, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 3H), 2,87 (sept., 1H), 1,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 471$.

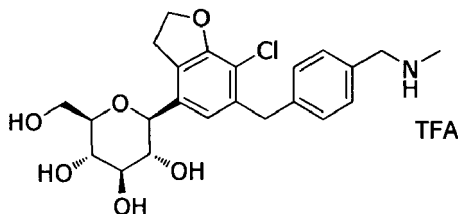
EJEMPLO 182



10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E182)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,64 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,07 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 15,3$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,44-3,38 (m, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 453$.

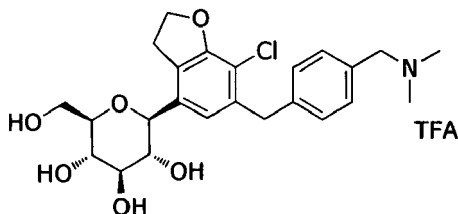
EJEMPLO 183



15 Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-((metilamino)metil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E183)

$[\text{M}+\text{H}]^+ 450$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ 472$.

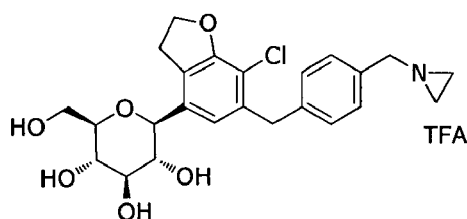
EJEMPLO 184



20 Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E184)

$[\text{M}+\text{H}]^+ 464$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ 486$.

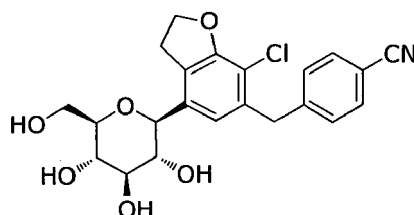
EJEMPLO 185



Sal del ácido trifluoroacético de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-(aziridin-1-ylmethyl)bencil)-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E185)

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,62 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,09 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+ 462$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ 484$.

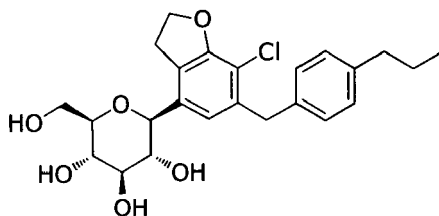
EJEMPLO 186



10 4-((7-Chloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)benzonitrilo (E186)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,63 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,17 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 24,7$ Hz, $J_{\text{AB}} = 36,0$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 3H), 3,39-3,33 (m, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 454$.

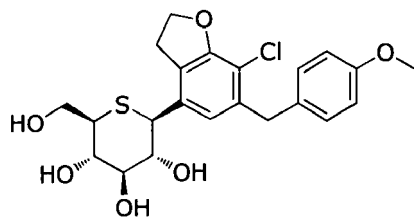
EJEMPLO 187



15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E187)

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,99 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 14,8$ Hz, 2H), 3,86 (dd, $J = 11,6, 0,8$ Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 3H), 3,36-3,25 (m, 3H), 2,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,59 (sept., $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 471$.

EJEMPLO 188

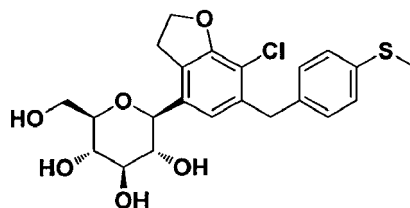


25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol (E188)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,63 (td, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J =$

10,0, 8,8 Hz, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 475.

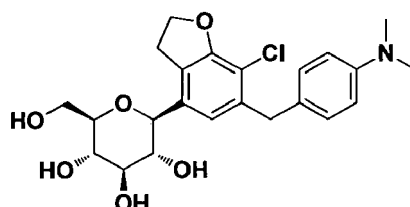
EJEMPLO 189



5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(metiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E189)

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,65-6,60 (m, 2H), 4,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,01 (ABq, Δ_{VAB} = 16,9 Hz, J_{AB} = 15,0 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 6H), 2,44 (s, 3H); [M+Na]⁺ 475.

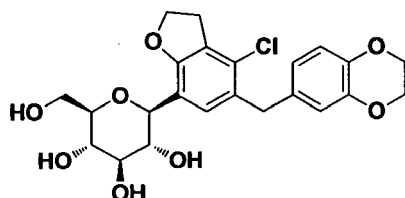
EJEMPLO 190



10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E190)

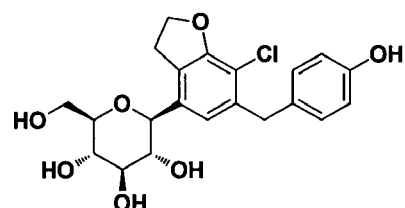
15 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,96 (ABq, Δ_{VAB} = 20,0 Hz, J_{AB} = 15,0 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 12,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,51-3,383 (m, 6H), 2,88 (s, 6H); [M+H]⁺ 450.

EJEMPLO 191



20 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,14 (s, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 2H), 4,70-4,59 (m, 2H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,92 (ABq, Δ_{VAB} = 8,6 Hz, J_{AB} = 11,8 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,63 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,26 (t, J = 8,8 Hz, 2H); [M+Na]⁺ 487.

EJEMPLO 192

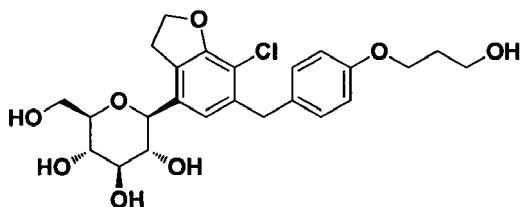


25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E192)

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 8,6 Hz, 2H),

4,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,95 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 19,4$ Hz, $J_{AB} = 14,8$ Hz, 2H), 3,89 (dd, $J = 12,2, 1,4$ Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 6H); $[M+Na]^+$ 445.

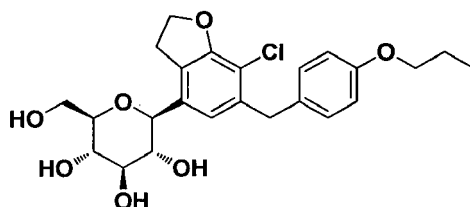
EJEMPLO 193



- 5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(3-hidroxipropoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E193)

1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,64 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,90 (dd, $J = 11,8, 1,4$ Hz, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 5H), 2,01-1,95 (m, 2H); $[M+Na]^+$ 503.

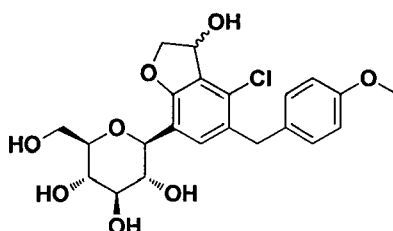
10 EJEMPLO 194



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-propoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E194)

- 15 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,65 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{AB} = 18,1$ Hz, $J_{AB} = 15,1$ Hz, 2H), 3,93-3,89 (m, 3H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 6H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); $[M+Na]^+$ 487.

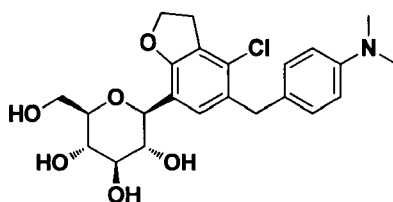
EJEMPLO 196



- 20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E196)

1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,41-5,37 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,61 (td, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 3H); $[M-H_2O]^+$ 434.

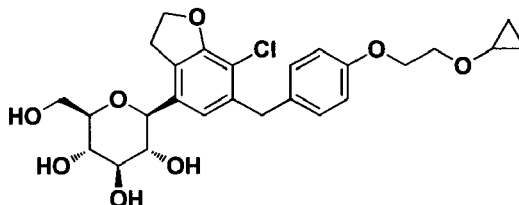
EJEMPLO 197



- 25 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E197)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,12 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 3H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,48-3,37 (m, 3H), 3,25 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,88 (s, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.

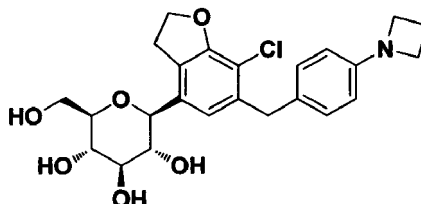
EJEMPLO 198



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E198)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,073-4,05 (m, 2H), 3,98 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 18,0 Hz, J_{AB} = 15,0 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 7H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,53-0,47 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 529.

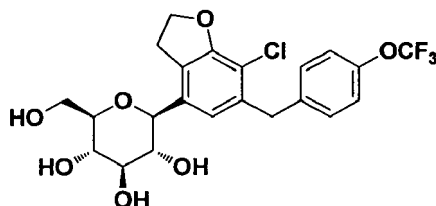
EJEMPLO 199



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-(Acetidin-1-il)bencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E199)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96-3,86 (m, 3H), 3,69-3,66 (m, 3H), 3,49-3,39 (m, 6H), 3,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.

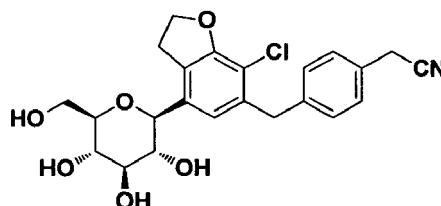
EJEMPLO 200



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E200)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 13,6 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 11,8, 1,4 Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 6H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.

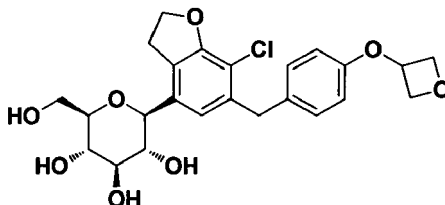
EJEMPLO 203



2-(4-((7-Chloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)fenil)acetoniitrilo (E203)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (q, $J = 7,6$ Hz, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,01 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 15,8$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,46-3,11 (m, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+ 446$.

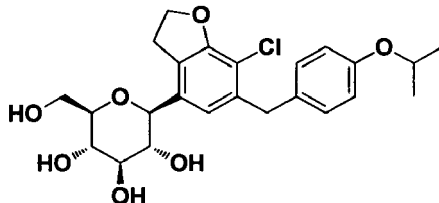
EJEMPLO 204



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(oxetan-3-iloxy)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E204)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,64-4,56 (m, 4H), 4,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,94 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 16,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,34-3,30 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 501$.

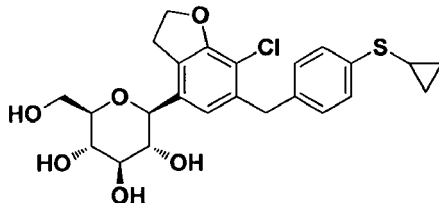
EJEMPLO 205



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-isopropoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E205)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,57 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,92 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,0$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 487$.

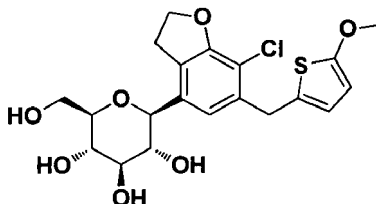
EJEMPLO 206



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(ciclopropiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E206)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,96 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 17,0$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,45-3,31 (m, 5H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+ 501$.

EJEMPLO 207

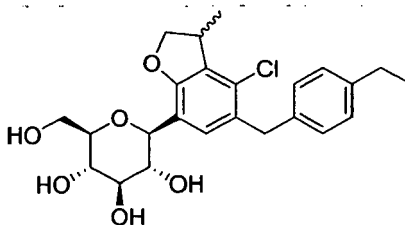


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-((5-metoxitiofen-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-

piran-3,4,5-triol (E207)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,88 (s, 1H), 6,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 18,6 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 6H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

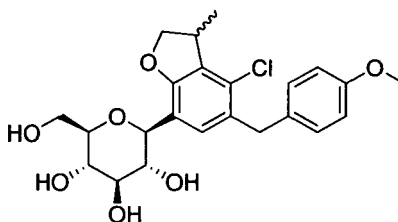
5 EJEMPLO 215



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E215)

10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7,18 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 4H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,36 (t, J=10,8 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,00 (ABq, J=10,4 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,60 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J=7,6 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 471.

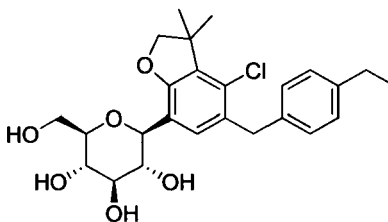
EJEMPLO 216



15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E216)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7,14 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,94 (ABq, J=10,5 Hz, 2H), 3,85 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,56-3,35 (m, 4H), 1,32 (d, J=6,8 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 473.

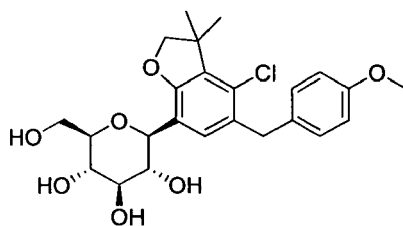
EJEMPLO 217



20 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etilbencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E217)

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,37 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,26 (ABq, J=10,2 Hz, 2H), 4,01 (ABq, J=11,1 Hz, 2H), 3,88 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 3H), 2,61 (dd, J=15,2, 7,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,22 (t, J=7,6 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 485.

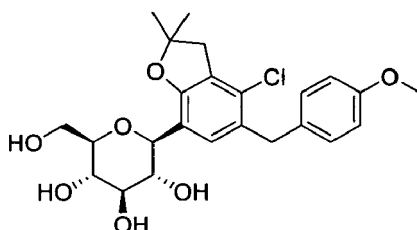
EJEMPLO 218



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E218)

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,24 (ABq, J=8,9 Hz, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,59 (t, J=9,4 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 3H), 1,46 (s, 6H); $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 487.

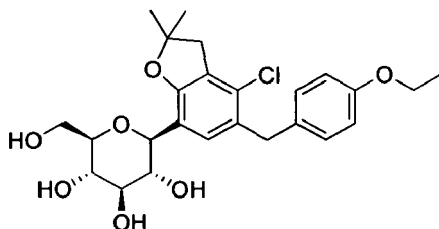
EJEMPLO 219



10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E219)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,34 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,46 (d, J=4,0 Hz, 6H); $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 487.

EJEMPLO 220

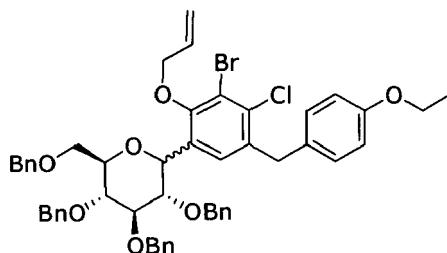


15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-5-(4-etoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E220)

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD_3) δ 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,34 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,97-3,92 (m, 4H), 3,85 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,46 (d, J=5,2 Hz, 6H), 1,34 (t, J=6,8 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 501.

EJEMPLO 222

Etapa 1: (3S,4R,5R,6R)-2-(2-(Aliloxi)-3-bromo-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-pirano

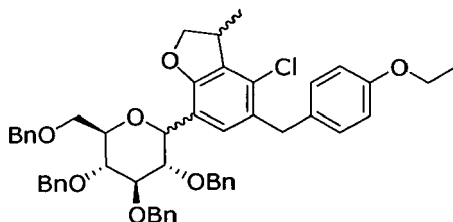


25 A una disolución de 2-bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-

tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol (500 mg, 0,579 mmoles) en acetona (15 ml) se le añadieron K_2CO_3 (120 mg, 0,869 mmoles) y bromuro de alilo (75 μ l, 0,869 mmoles) de manera continua. Se agitó la disolución resultante a 60°C durante la noche, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto en un aparato de purificación Biotage® para rendir el compuesto del título (325 mg, 62%) como una goma incolora.

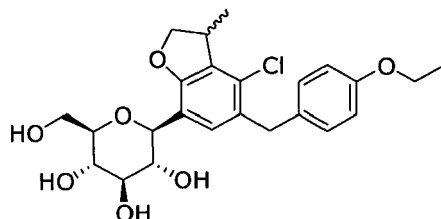
$[M+Na]^+$ 925.

Etapa 2: 4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-3-metil-7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano



A una disolución de (3S,4R,5R,6R)-2-(2-(aliloxi)-3-bromo-4-cloro-5-(4-etoxibencil)fenil)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-pirano (325 mg, 0,359 mmoles) en tolueno (15 ml) se le añadieron hidruro de tributilestaño (0,29 ml, 1,08 mmoles) y AIBN (5,9 mg, 0,0359 mmoles) en una porción. Se sometió a reflujo la disolución resultante durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción sobre la almohadilla de KF seguido por concentrado a vacío. Se purificó el residuo bruto en un aparato de purificación de Biotage® para rendir el compuesto del título (102 mg, 34%) como una goma incolora. $[M+Na]^+$ 847.

Etapa 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol



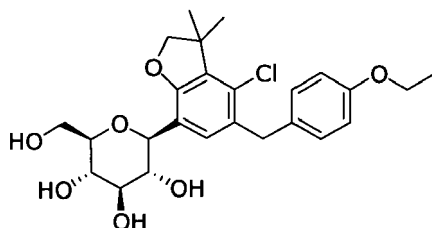
A una disolución de 4-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-metil-7-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano (102 mg, 0,124 mmol) en THF/MeOH (4 ml/2 ml) se añadió Pd al 10%/C (50 mg) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 15 horas bajo hidrógeno y se separó por filtración. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo usando HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 42%) como un sólido blanco.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E222)

1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 18,4, 8,8 Hz, 1H), 4,31 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 6,4 Hz, J_{AB} = 9,6 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,67-3,55 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 1,37-1,29 (m, 6H); $[M+Na]^+$ 487.

Se sintetizó el ejemplo 223 como el mismo método de preparación del ejemplo 222 usando 3-bromo-2-metilpropeno en vez de bromuro de alilo.

EJEMPLO 223



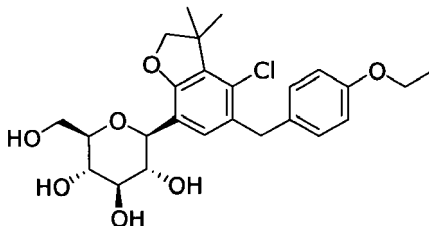
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-

piran-3,4,5-triol (E223)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,24 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 8,8 Hz, J_{AB} = 8,4 Hz, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,85 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,49-3,36 (m, 3H), 1,46 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 501.

- 5 Se sintetizaron los ejemplos 224 y 225 como el mismo método de preparación de los ejemplos 222 y 223 usando 2-bromo-6-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol en vez de 2-bromo-3-cloro-4-(4-etoxibencil)-6-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)fenol.

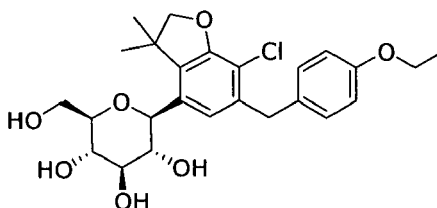
EJEMPLO 224



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E224)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10-7,08 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 4H), 3,87 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,77-3,57 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 6H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.

EJEMPLO 225

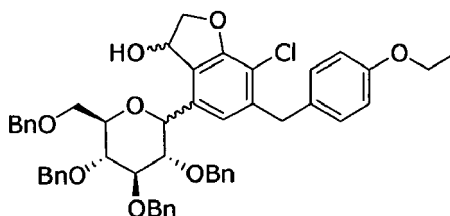


(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Chloro-6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E225)

- 20 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,23 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,6 Hz, J_{AB} = 8,8 Hz, 2H), 4,01-3,96 (m, 4H), 3,84 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 1,46 (d, J = 10,0 Hz, 6H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 501.

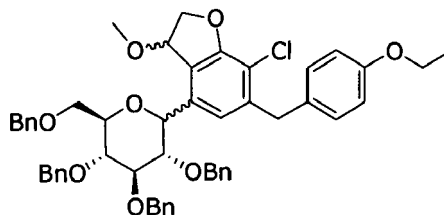
EJEMPLO 227

- 25 Etapa 1: 7-Chloro-6-(4-etoxibencil)-4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol



A una disolución de 7-cloro-6-(4-etoxibencil)-4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)benzofuran-3(2H)-ona (285 mg, 0,345 mmoles) en THF/MeOH (9 ml/3 ml) se le añadió NaBH_4 (39,2 mg, 1,04 mmoles) a 0°C . Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 1 h, se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto en un aparato de purificación de Biotage® para rendir el compuesto del título (260 mg, 91%) como una goma amarilla. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 849.

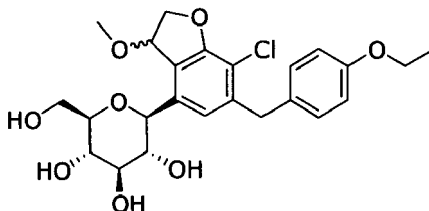
Etapa 2 : 7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano



A una disolución de mezcla de 7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano (260 mg, 0,314 mmoles) y yodometano (40 μ l, 0,628 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió NaH (25,1 mg, 0,628 mmoles) a 0°C. Se agitó la disolución resultante a ta durante la noche, se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto en un aparato de purificación de Biotage® para rendir el compuesto del título (238 mg, 90%) como una goma amarilla.

[M+Na]⁺ 863.

Etapa 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol

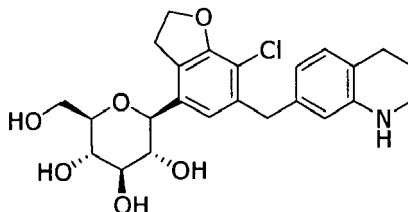


A una disolución de 7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benciloxi)-6-(benciloximetil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobencofurano (124 mg, 0,147 mmol) en THF/MeOH (4 ml/2 ml) se añadió Pd al 10%/C (12 mg) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 15 horas bajo hidrógeno y se separó por filtración. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo usando HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 54%) como un sólido blanco.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E227)

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,06-3,87 (m, 5H), 3,72 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H); [M+Na]⁺ 503.

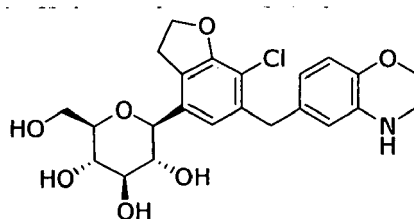
EJEMPLO 230



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)-2,3-dihidrobencofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E230)

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,82 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,41 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 26,0, 14,8 Hz, 3H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 4H), 3,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H); [M+Na]⁺ 484.

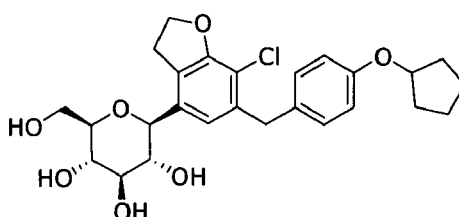
EJEMPLO 231



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E231)

5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,82 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45-6,41 (m, 2H), 4,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15-4,12 (m, 3H), 3,91-3,85 (m, 4H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 7H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 486.

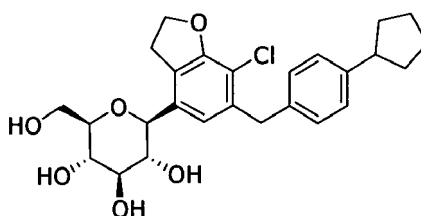
EJEMPLO 232



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(ciclopentiloxi)encil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E232)

10 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 6H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 4H), 1,66-1,59 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.

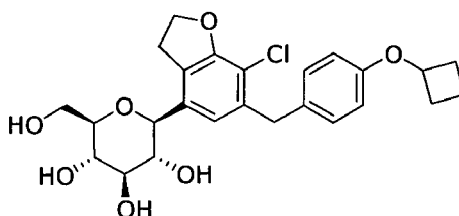
EJEMPLO 233



15 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopentilencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E233)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,09 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 15,2$ Hz, 2H), 3,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 6H), 3,01-2,86 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 497.

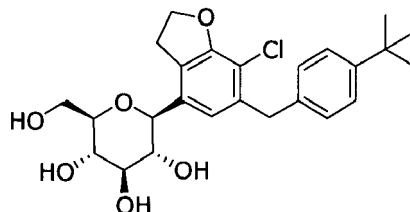
20 EJEMPLO 234



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclobutoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol (E234)

25 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,63-4,59 (m, 3H), 4,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 18,4$ Hz, $J_{\text{AB}} = 14,8$ Hz, 2H), 3,88 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 6H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,89-1,64 (m, 2H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 499.

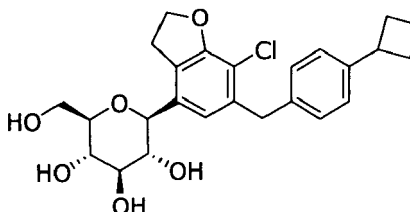
EJEMPLO 235



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-terc-Butilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E235)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,4 Hz, J_{AB} = 14,8 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 6H), 1,28 (s, 9H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 485.

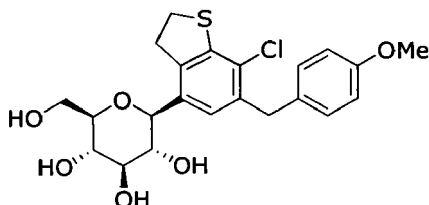
EJEMPLO 236



- 10 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclobutilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E236)

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,09 (s, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,61 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,2 Hz, J_{AB} = 15,2 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 12,0, 1,2 Hz, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,54-3,33 (m, 6H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.

- 15 EJEMPLO 241



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol (E241)

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (ABq, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,8 Hz, J_{AB} = 15,0 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 3H), 3,38-3,32 (m, 4H); $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 475.

Ensayo in vitroPrueba 1: Clonación y construcción de línea celular para SGLT2 humano

- 25 Se amplificó el gen de SGLT2 humano (hSGLT2) mediante PCR a partir de ADNc de riñón de tejido normal de adulto humano (Invitrogen). Se clonó la secuencia de hSGLT2 en pcDNA3.1(+) para expresión en mamíferos y se transfectó de manera estable en células de ovarios de hámster chino (CHO). Se seleccionaron los clones que expresan SGLT2 basándose en la resistencia al antibiótico G418 (Geneticin) y en la actividad en el ensayo de recaptación de ^{14}C - α -metil-D-glucopiranosido (^{14}C -AMG).

Prueba 2: Efectos inhibidores sobre las actividades de SGLT2 humano

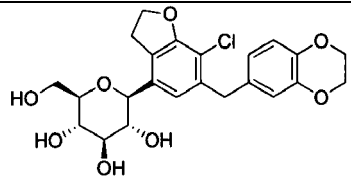
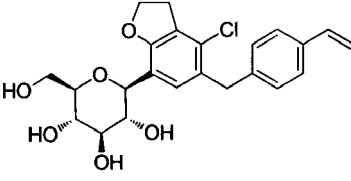
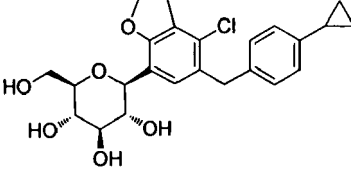
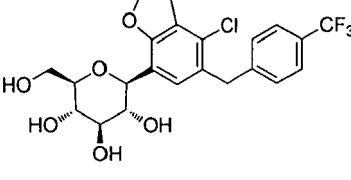
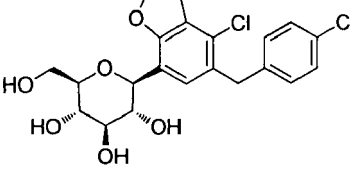
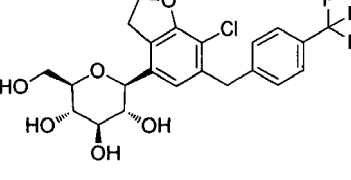
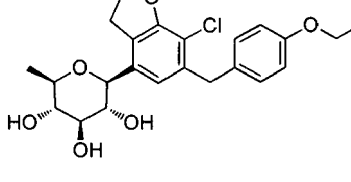
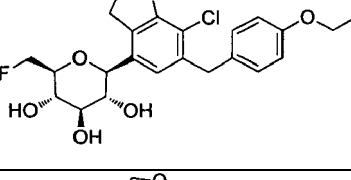
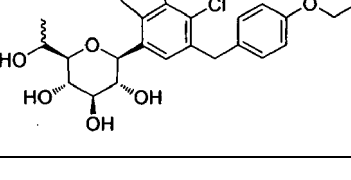
- 30 Para el ensayo de transporte de glucosa dependiente de sodio, se sembraron células que expresan hSGLT2 en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en medio RPMI 1640 que contenía el 10% de suero bovino fetal. Se usaron las células 1 día después de la preparación de las placas. Se incubaron en tampón de pretratamiento (HEPES 10 mM, Tris 5 mM, cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, CaCl_2 1 mM, y MgCl_2 1 mM,

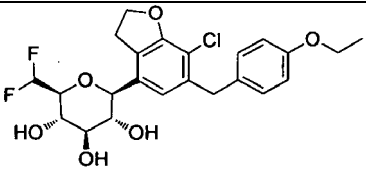
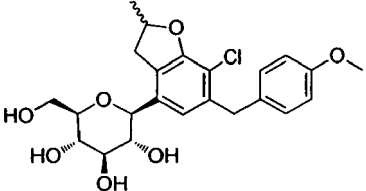
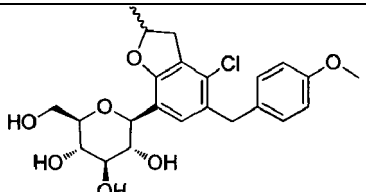
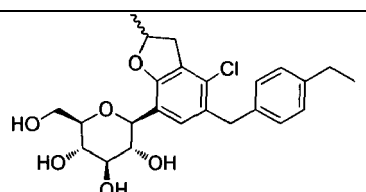
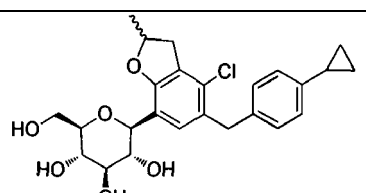
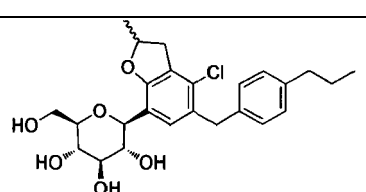
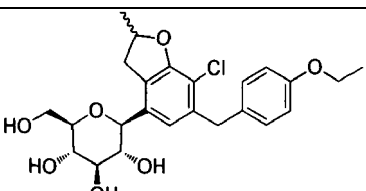
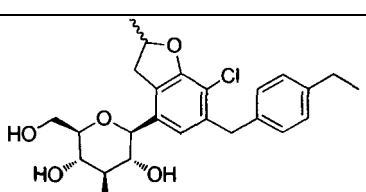
5

pH 7,4) a 37°C durante 10 min. Luego se incubaron en tampón de recaptación (HEPES 10 mM, Tris 5 mM, NaCl 140 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM y ¹⁴C no marcado AMG 1 mM pH 7,4) que contenía ¹⁴C marcado AMG (8 μM) y vehículo del compuesto de la invención o sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 37°C durante 2 h. Se lavaron las células dos veces con tampón de lavado (tampón de pretratamiento que contenía AMG 10 mM a temperatura ambiente) y luego se midió la radioactividad usando un contador de centelleo líquido. Se determinó la CI₅₀ mediante análisis de regresión no lineal usando GraphPad PRISM [Katsuno, K. *et al.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 320, 323-330; Han, S. *et al.* Diabetes, 2008, 57, 1723-1729]. Los compuestos de la invención y sus CI₅₀ se muestran en la siguiente tabla 1.

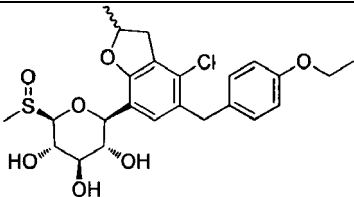
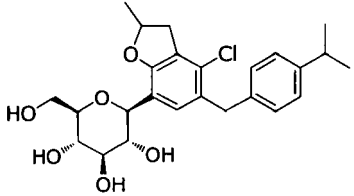
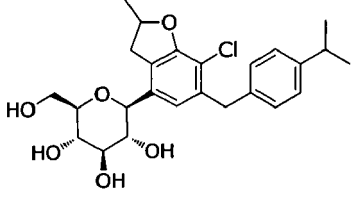
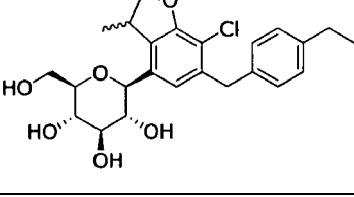
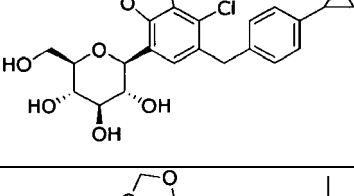
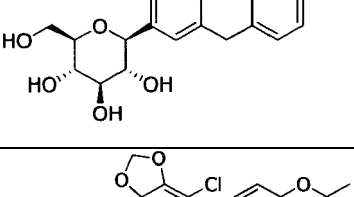
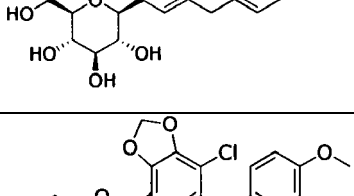
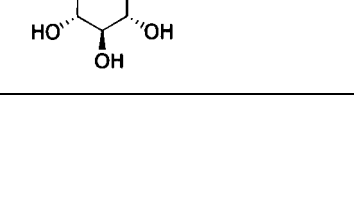
Tabla 1. Actividad inhibidora de hSGLT2

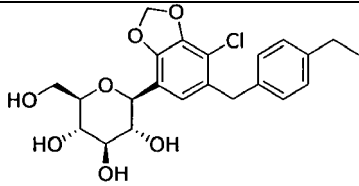
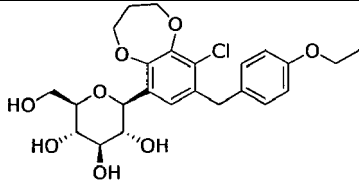
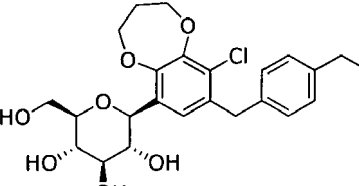
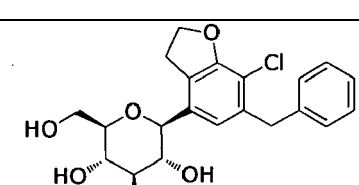
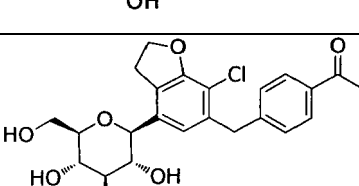
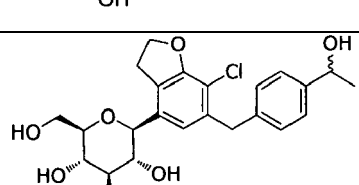
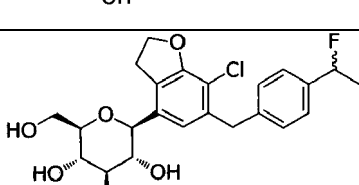
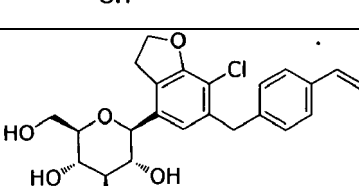
Compuesto	Estructura	Nombre	CI ₅₀ (nM)
E010		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,884
E011		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,28
E019		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,53
E020		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-etilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,715
E021		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,72
E022		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,833
E024		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,52

E045		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,37
E119		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,38
E120		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,09
E122		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,97
E123		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,82
E124		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,25
E125		(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,728
E126		(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	3,21
E127		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(1-hidroxietil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,35

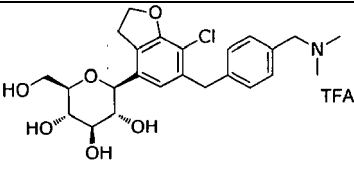
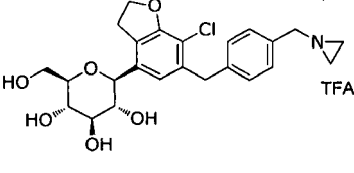
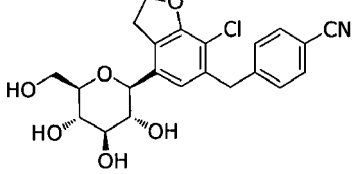
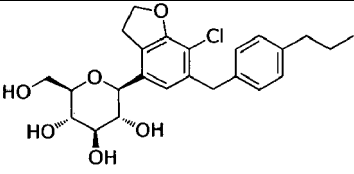
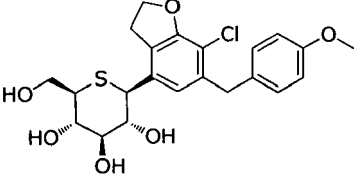
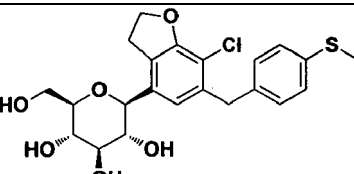
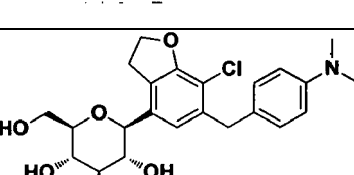
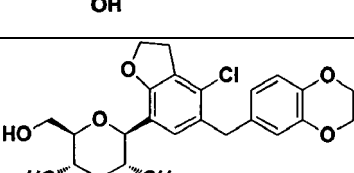
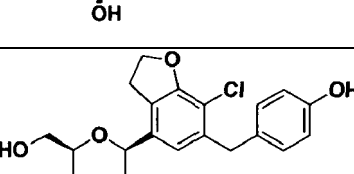
E128		(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-chloro-6-(4-ethoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(difluoromethyl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol	-
E130		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol	1,78
E131		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol	1,02
E132		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-5-(4-ethylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol	0,706
E133		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-5-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol	1,11
E134		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-2-metil-5-(4-propilbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,885
E135		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-ethoxybenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,65
E136		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-ethylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,835

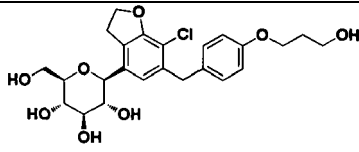
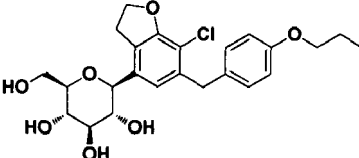
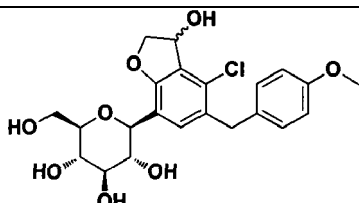
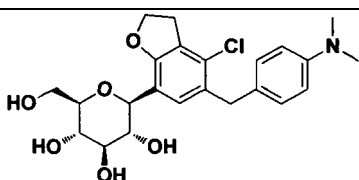
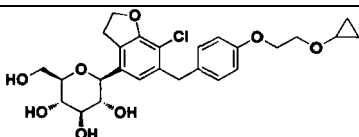
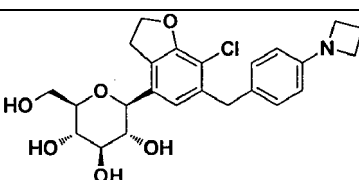
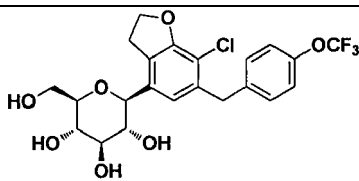
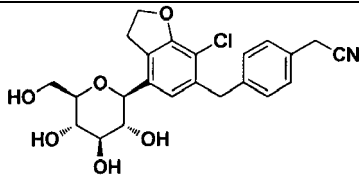
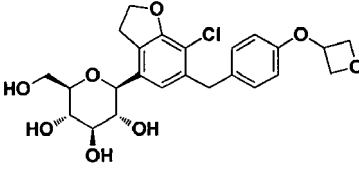
E137		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-2-metil-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,00
E138		((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,13
E141		2,2,2-trifluoroacetato de ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(metilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	2,82
E142		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,09
E143		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,03
E144		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,976
E145		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,685
E146		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	3,45

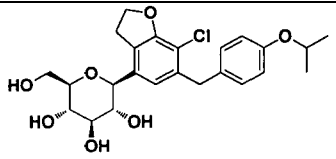
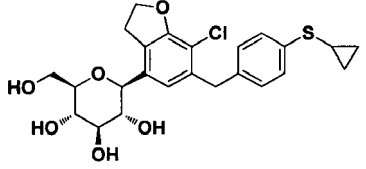
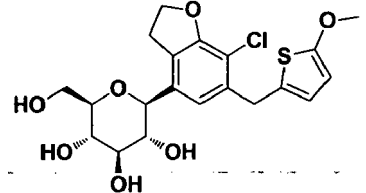
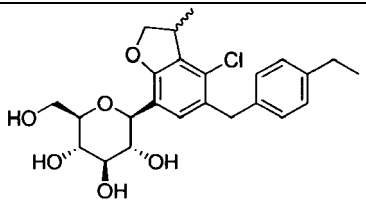
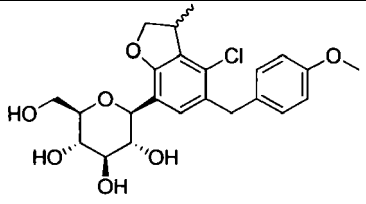
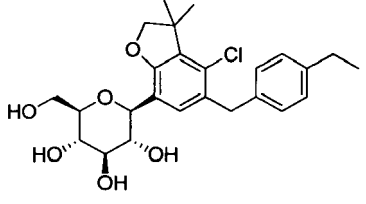
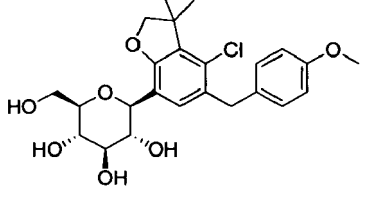
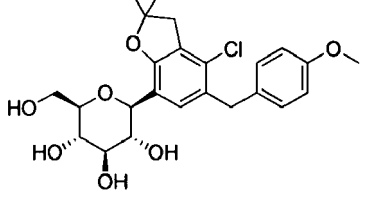
E147		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-eto xi bencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-((S)-metil su lfinil)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	5,40
E149		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	1,80
E150		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	1,44
E153		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	0,721
E158		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	0,366
E159		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	0,872
E160		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-eto xi bencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	1,08
E161		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroxi me til)tetra hi dro-2H-piran-3,4,5-triol	1,15

E162		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-ethylbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,404
E164		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-chloro-8-(4-etoibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,28
E165		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-chloro-8-(4-etilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,08
E166		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-Bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	4,22
E168		1-(4-((7-Cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)fenil)etanona	0,960
E169		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(1-hidroxietyl)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	2,12
E170		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(1-fluoroetyl)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,46
E171		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,366

E172		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,463
E175		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(2-hidroxipropan-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	2,03
E176		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(difluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,14
E177		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,910
E179		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(2-hidroxibut-3-in-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	5,20
E180		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(prop-1-en-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,574
E181		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,794
E182		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,03
E183		Sal de ácido trifluoroacético de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-((metilamino)metil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	122

E184		Sal de ácido trifluoroacético de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(dimetilamino)metil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	162
E185		Sal de ácido trifluoroacético de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-(aziridin-1-il)metil)bencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	164
E186		4-((7-Cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)benzonitrilo	6,06
E187		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,17
E188		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol	-
E189		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	-
E190		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,11
E191		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,57
E192		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,63

E193		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-(3-hidroxiopropoxi)benzil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,87
E194		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-propoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,22
E196		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	3,56
E197		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-(dimetilamino)benzil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	3,22
E198		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-(2-ciclopropoxietoxi)benzil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	2,02
E199		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-(acetidin-1-il)benzil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	3,49
E200		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-(trifluorometoxi)benzil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,08
E203		2-(4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)fenil)acetoniitrilo	1,81
E204		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-(oxetan-3-iloxi)benzil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	5,05

E205		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,96
E206		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(ciclopropiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,88
E207		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((5-metoxitiofen-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	3,75
E215		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,891
E216		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,22
E217		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,76
E218		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	4,66
E219		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,61

E220		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,27
E222		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,99
E223		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Cloro-5-(4-etoibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	4,16
E224		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,867
E225		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,82
E227		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-etoibencil)-3-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	8,99
E230		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	2,49
E231		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	5,56
E232		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-(ciclopentiloxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,60

E233		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclopentilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	1,16
E234		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclobutoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	2,82
E235		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-terc-Butilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	-
E236		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-Cloro-6-(4-ciclobutilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	-
E241		(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol	0,902

* Cl_{50} de dapagliflozina del compuesto de referencia = $1,35 \pm 0,15$ nM (ensayo interno).

** Estos datos se obtuvieron mediante determinaciones únicas.

Ensayo in vivo

Prueba 3: Excreción de glucosa en la orina en animales normales

5 Animales

Se compraron ratas Sprague-Dawley (SD) macho de Charles River Laboratory. Se alojaron todos los animales a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luz a las 7:00) y se alimentaron con agua y comida habitual a voluntad.

Excreción de glucosa en la orina en animal normal

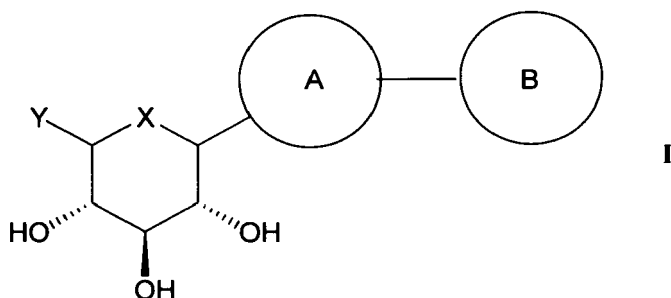
- 10 Para la evaluación de glucosuria, se colocaron ratas que habían ayunado durante la noche (5 semanas de edad) en jaulas de metabolismo para la recogida de orina de referencia a lo largo de 24 h. Se pesaron las ratas, se distribuyeron al azar en grupos experimentales ($n = 4$) y se les administró por vía oral una disolución de glucosa acuosa al 50% (2 g/kg) y el compuesto de la invención (E005, E010 y E020). Se devolvieron las ratas a las jaulas de metabolismo durante la recogida de orina de 24 h. Tras haberse medido el volumen de orina, se determinó la
- 15 concentración de glucosa en la orina usando un LabAssay™ (Wako Pure Chemicals). Se normalizaron estos datos por 200 g de peso corporal [Katsuno, K. *et al.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 320, 323-330; Han, S. *et al.* Diabetes, 2008, 57, 1723-1729].

- 20 Se muestran los resultados en la figura 2. La figura 2 representa los efectos de la administración oral única de dapagliflozina y los compuestos de la invención (E005, E010 y E020) de excreción de glucosa en la orina (A) y volumen de orina (B) en ratas SD normales. Se expresan todos los resultados como medias $\pm$ E.E.M. Se realizó el análisis estadístico usando ANOVA de una vía seguido por una prueba de comparaciones múltiples a posteriori de Dunnett. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ frente al vehículo.

Tal como se ha mostrado anteriormente, los compuestos de la invención presentan actividades inhibitoras frente al cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) y por tanto son eficaces como inhibidores del SGLT2.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

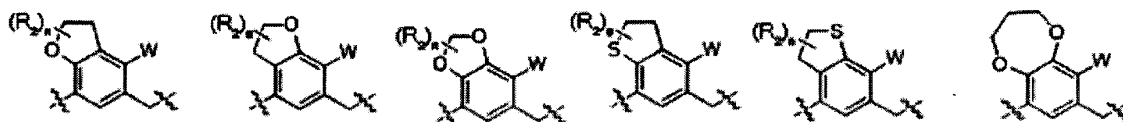


en la que,

- 5 X es oxígeno o azufre;

Y es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, alcoxilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilsulfinilo C₁₋₇, alquilsulfonylo C₁₋₇ o alquiltio C₁₋₇;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

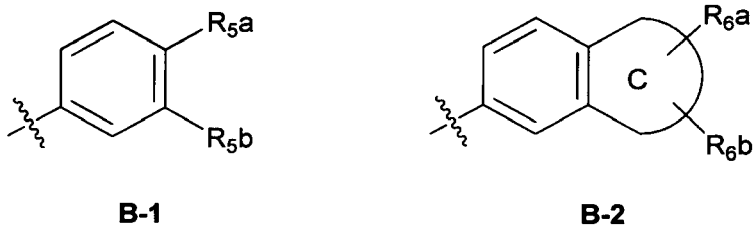


- 10 siendo dicho W halógeno,

siendo dicho R₂ cada uno independientemente hidroxilo, alquilo C₁₋₇ o alcoxilo C₁₋₇, y

siendo dicho n un número entero de 0 a 3;

el anillo B es



- 15 en las que,

siendo dichos R_{5a}, R_{5b}, R_{6a} y R_{6b} cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, amino, carboxilo, oxo, alquilo C₁₋₇, alquiltio C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, alcoxilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇-alquiloxilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇-alquiloxilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₁₀, cicloalquiloxilo C₃₋₁₀, cicloalquiloxilo C₃₋₁₀-alcoxilo C₁₋₇, fenil-alquilo C₁₋₇, alquiltio C₁₋₇-fenilo, fenil-alcoxilo C₁₋₇, mono- o di-alquilamino C₁₋₇, mono- o di-alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcanoilo C₁₋₇, alcanoilamino C₁₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₇, alcocarbonilo C₁₋₇, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₇, alquilsulfonylamino C₁₋₇, fenilsulfonylamino, alquilsulfinilo C₁₋₇, arilsulfonylo C₆₋₁₄, arilsulfonylo C₆₋₁₄, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo con de 5 a 13 miembros, heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros-alquilo C₁₋₇ o heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros-alcoxilo C₁₋₇, y

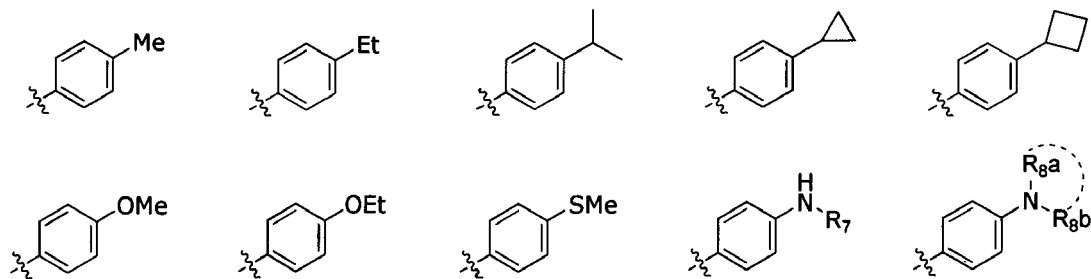
siendo dicho anillo C cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo con de 5 a 13 miembros o heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros;

dicho alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxilo se sustituye opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C₁₋₇ y alquinilo C₂₋₇; y

dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con al

menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mercapto, alquilo C₁₋₄ y alcoilo C₁₋₄.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho anillo B-1 se selecciona del grupo que consiste en:



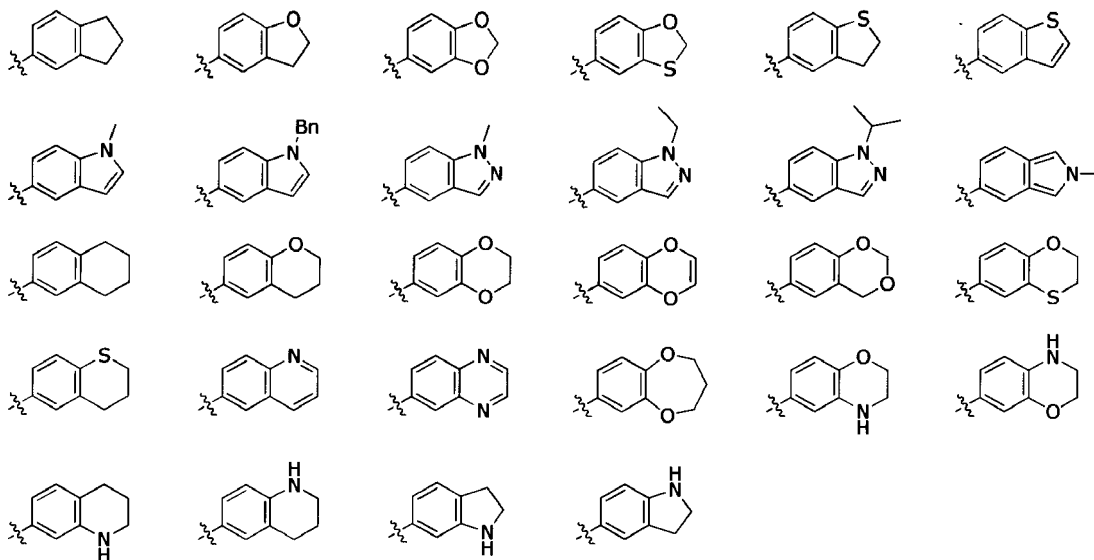
5

en las que R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y

R_{8a} y R_{8b} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₇ o R_{8a} y R_{8b} se conectan para formar un heterocicloalquilo con de 5 a 10 miembros.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho anillo B-2 se selecciona del grupo que consiste en:

10



15

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho anillo B es un anillo de quinolina, quinoxalina, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina, 2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno, indazol, indol, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina, benzodioxol, indano, tetrahidronaftaleno, 3,4-dihidro-2H-tiocromeno, dihidrobenzofurano, benzo[d][1,3]oxatiol, tetrahidroquinolina o 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, que se sustituye opcionalmente con un sustituyente tal como se definió según la reivindicación 1.

20

5. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

(9) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(10) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

25

(15) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(16) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-etilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenczofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

30

(17) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

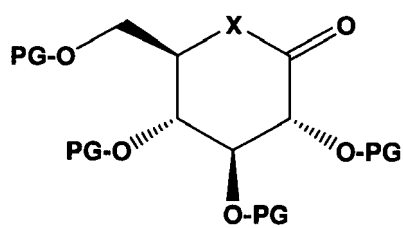
(18) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenczofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-

- piran-3,4,5-triol;
- (20) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (22) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (33) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (44) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (46) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (47) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-clorobencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 15 (48) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (49) (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-metiltetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (50) (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(fluorometil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (51) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(1-hidroxietyl)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (52) (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(difluorometil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (54) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (55) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (56) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (57) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (58) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-2-metil-5-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (59) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (60) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (61) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-2-metil-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 40 (62) ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (65) 2,2,2-trifluoroacetato de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(metilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 45 (66) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (67) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

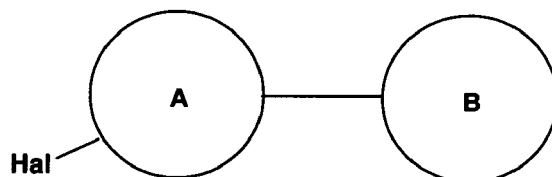
- (68) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (69) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(metiltio)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (70) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (71) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-((S)-metilsulfinil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (74) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (77) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (82) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 15 (83) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (84) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (85) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (86) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (88) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-cloro-8-(4-etoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (89) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(9-cloro-8-(4-etilbencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (90) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-bencil-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (91) 1-(4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)fenil)etanona;
- (92) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(1-hidroxietyl)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (93) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(1-fluoroetyl)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (94) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-vinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (95) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 40 (97) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (98) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(difluorometil)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (99) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(1,1-difluoroetyl)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 45 (101) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(2-hidroxi-but-3-in-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (102) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(prop-1-en-2-il)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-

- (hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (103) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (104) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etinilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (105) 4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)benzonitrilo;
- (106) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-propilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (107) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-tiopiran-3,4,5-triol;
- (108) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(metiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 15 (109) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (110) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-((2,3-dihidrobencobenzodioxin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (111) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (112) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(3-hidroxipropoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (113) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-propoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (115) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-hidroxi-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (116) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-(dimetilamino)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (117) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(2-ciclopropoxietoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (118) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-(acetidin-1-il)bencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (119) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (120) 2-(4-((7-cloro-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)metil)fenil)acetoniitrilo;
- (121) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(oxetan-3-iloxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (122) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 40 (123) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(ciclopropiltio)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (124) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((5-metoxitiofen-2-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 45 (126) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobencobenzotiofen-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (130) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;

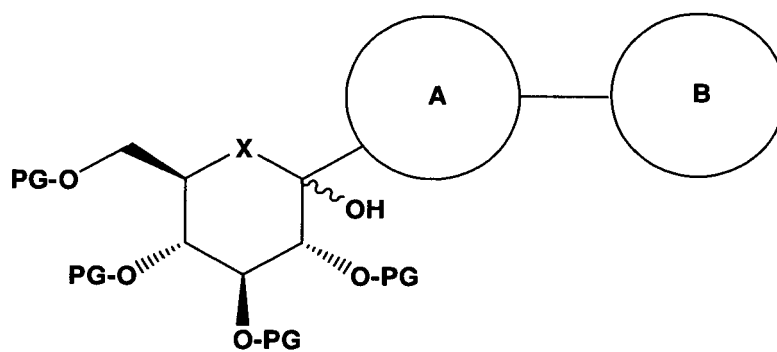
- (131) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (132) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etilbencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 5 (133) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (134) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 10 (135) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (137) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (138) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-5-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 15 (139) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (140) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 20 (142) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-etoxibencil)-3-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (145) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (146) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 25 (147) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-(ciclopentiloxi)bencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (148) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopentilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 30 (149) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclobutoxibencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (150) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-terc-butilbencil)-7-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (151) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclobutilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- 35 (156) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-metoxibencil)-2,3-dihidrobenc[*b*]tiofen-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol;
- (160) (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-isopropilbencil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.
6. Método para la preparación de un compuesto de fórmula I-a, que comprende:
- 40 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para obtener un compuesto de fórmula IV; y
- (b) desproteger y reducir el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula I-a,



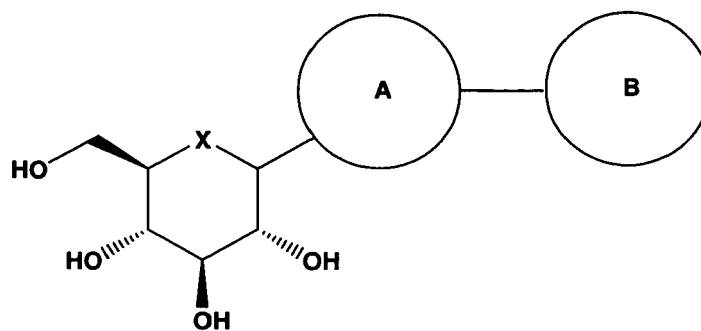
II



III

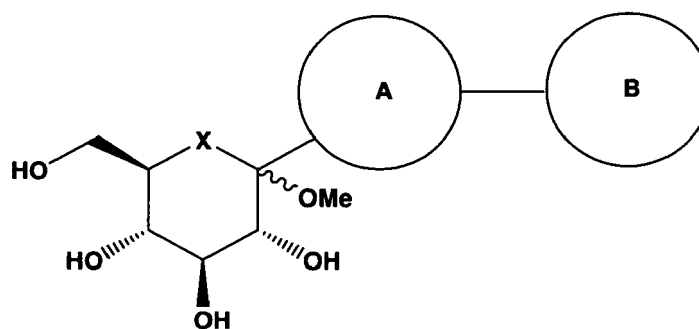


IV



I-a

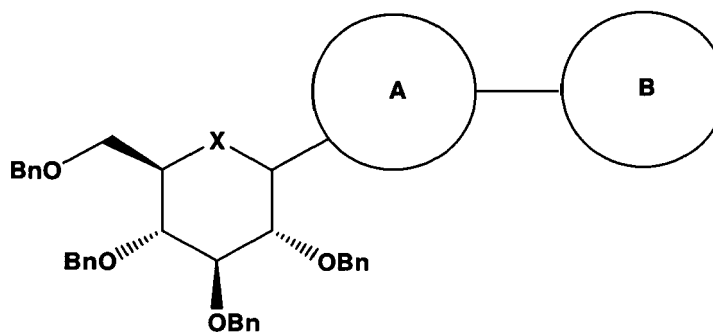
- 5 en las que, X, el anillo A y el anillo B son los mismos que los definidos según la reivindicación 1, Hal es halógeno y PG es trimetilsililo o bencilo.
7. Método según la reivindicación 6, en el que la etapa (b) se lleva a cabo desprotegiendo el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V, y reduciendo el compuesto de fórmula V para obtener el compuesto de fórmula I-a, cuando PG es trimetilsililo:



V

8. Método según la reivindicación 6, en el que la etapa (b) se lleva a cabo reduciendo el compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula VI, y desprotegiendo el compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de fórmula I-a, cuando PG es bencilo:

5



VI

9. Composición farmacéutica, que comprende como un principio activo el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para su uso en la prevención o tratamiento de trastornos metabólicos en mamíferos, en particular diabetes.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el trastorno metabólico se previene o trata mediante la inhibición de cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2).

FIG. 1

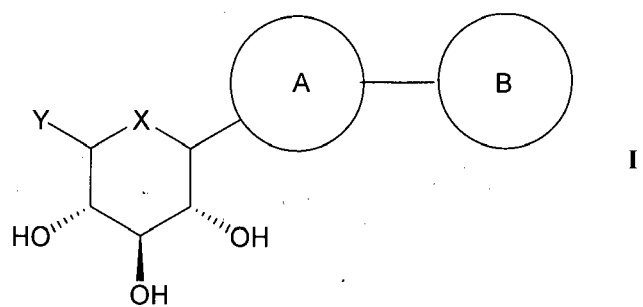
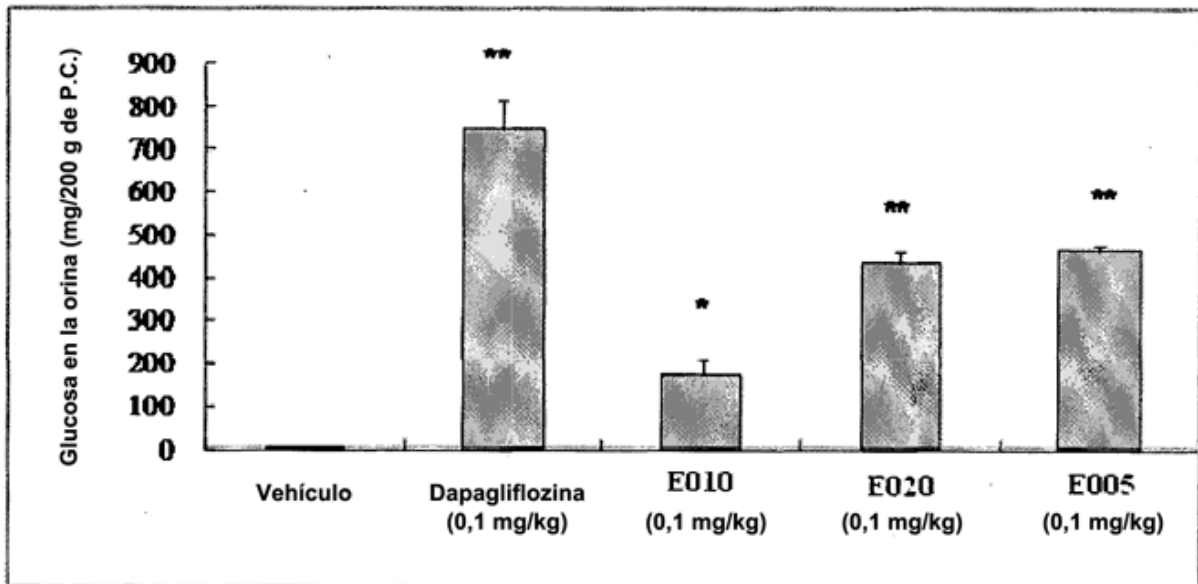


FIG. 2

A.



B

