

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 901**

51 Int. Cl.:

C07D 407/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021724**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164286**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14717254 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2968258**

54 Título: **Inhibidores SGLT1/SGLT2 duales**

30 Prioridad:

11.03.2013 US 201361775774 P

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

14.10.2020

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE**

72 Inventor/es:

**GAUL, MICHEAL;
KUO, GEE-HONG;
XU, GUOZHANG y
ZHAO, BAO-PING**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 786 901 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

Inhibidores SGLT1/SGLT2 duales

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos sustituidos útiles como inhibidores de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT). Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos sustituidos útiles como inhibidores de SGLT y a métodos de preparación y uso de los mismos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes es un trastorno crónico que afecta el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en los animales.

15 La diabetes mellitus tipo I, que comprende aproximadamente el 10% de todos los casos de diabetes, se conocía anteriormente como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o diabetes de inicio juvenil. Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida progresiva de la función secretora de insulina por las células beta del páncreas. Esta característica también es compartida por la diabetes no idiopática o "secundaria", que tiene su origen en la enfermedad pancreática. La diabetes mellitus tipo I se asocia con los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de
20 glucosa en plasma elevada o hiperglucemia persistentemente; poliuria polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio. La terapia para pacientes con IDDM se ha enfocado consistentemente en la administración de insulina exógena, que puede derivarse de varias fuentes (p. ej., insulina
25 humana, bovina, porcina). El uso de material de especies heterólogas da lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina que tienen efectos limitantes de la actividad y dan como resultado requisitos progresivos para dosis más grandes para lograr los efectos hipoglucémicos deseados.

30 La diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM) es un trastorno metabólico que implica la desregulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina alterada. La diabetes mellitus tipo II generalmente se desarrolla en la edad adulta y se asocia con la incapacidad del cuerpo para utilizar o producir suficiente insulina. Además de la resistencia a la insulina observada en los tejidos diana, los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo II tienen una deficiencia relativa de insulina, es decir, los pacientes tienen niveles de insulina más bajos de lo previsto para una concentración de glucosa en plasma dada. La diabetes mellitus tipo II es
35 caracterizada por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma elevada o hiperglucemia persistentemente; poliuria polidipsia y/o hiperfagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión que pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio. El tratamiento típico de la diabetes mellitus tipo II se enfoca en mantener el nivel de glucosa en la sangre
40 lo más cerca posible de lo normal con modificaciones en el estilo de vida relacionadas con la dieta y el ejercicio, y cuando sea necesario, el tratamiento con agentes antidiabéticos, insulina o una combinación de los mismos. La NIDDM que no puede controlarse mediante el manejo de la dieta se trata con agentes antidiabéticos orales.

45 El síndrome X, también denominado síndrome de resistencia a la insulina (IRS), síndrome metabólico o síndrome metabólico X, se reconoce en alrededor del 2% de las cateterizaciones coronarias diagnósticas. A menudo incapacitante, presenta síntomas o factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular, incluyendo intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en ayunas (IFG), hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (p. ej., triglicéridos altos, HDL bajo), hipertensión y obesidad. Aunque la resistencia a la insulina no siempre se trata en todos los pacientes con Síndrome X, aquellos que exhiben un estado
50 prediabético (p. ej., IGT, IFG), donde los niveles de glucosa en ayunas pueden ser más altos de lo normal pero no según el criterio de diagnóstico de diabetes, se tratan en algunos países (por ejemplo, Alemania) con metformina para prevenir la diabetes. Los agentes antidiabéticos pueden combinarse con agentes farmacológicos para el tratamiento de las comorbilidades concomitantes (p. ej., antihipertensivos para la hipertensión, agentes hipolipidémicos para la lipidemia).

55 La hiperglucemia es una característica común de estos trastornos diabéticos. Los tratamientos de la hiperglucemia se centran en la excreción de glucosa excesiva directamente en la orina, que implica cotransportadores de sodio y glucosa (SGLT), que se encuentran principalmente en la membrana coriónica del intestino y el riñón. En particular, la reabsorción renal de glucosa está mediada por SGLT1 y SGLT2 (Silverman et al., 1992; Deetjen et al., 1995). SGLT1, un transportador de alta afinidad y baja capacidad con una relación de transporte Na⁺:glucosa de 2:1, está presente
60 en las células epiteliales intestinales y renales (Lee et al., 1994). Por otro lado, SGLT2, también conocido como SAAT1, un transportador de alta capacidad de baja afinidad con una relación de transporte de Na⁺:glucosa de 1:1, se encuentra en el epitelio del riñón (You et al., 1995, MacKenzie et al., 1994). Además, la absorción de glucosa en el intestino está mediada principalmente por SGLT1 y SGLT2. Por lo tanto, la inhibición de SGLT1 y SGLT2 reduce la glucosa
65 plasmática mediante la supresión de la reabsorción de glucosa en el riñón, lo que se demostró en modelos de roedores de IDDM y NIDDM al aumentar la excreción de glucosa en la orina y disminuir los niveles de glucosa en sangre.

US 2006/0074031 A1 se refiere a fenilos sustituidos por D-piranosilo que son inhibidores de SGLT que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de compuestos inhibidores de SGLT que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para su uso como productos farmacéuticos humanos.

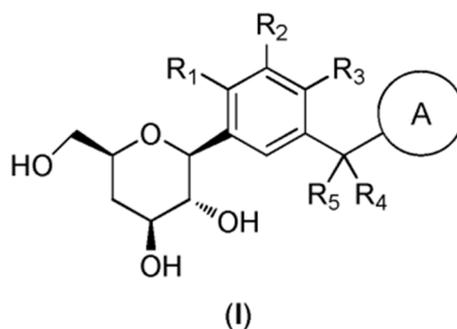
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos compuestos útiles como, por ejemplo, inhibidores de SGLT, métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, y métodos de tratamiento, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con SGLT.

Un aspecto de la presente invención está dirigido a compuestos y composiciones para el tratamiento o la profilaxis de diabetes, síndrome X o síntomas o complicaciones asociadas. Más específicamente, esta invención está dirigida a un método para tratar la diabetes o el Síndrome X, o los síntomas asociados o las complicaciones de los mismos, en un sujeto afectado con tal afección.

Otro aspecto de la presente invención presenta un compuesto de fórmula (I)



en donde

R₁ es hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, heteroarilo, o halógeno;

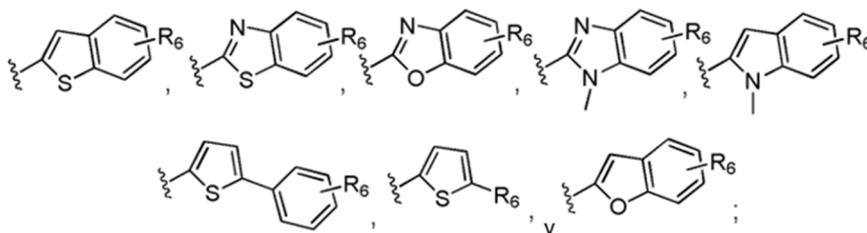
R₂ es H, C₁₋₂ alquilo, o halógeno;

R₃ es C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, hidroxilo, C₃₋₅ cicloalquilo, ciano, o C₁₋₂ alqueno; en donde dicho C₁₋₄ alquilo puede estar sustituido con halógeno;

R₄ es H o C₁₋₄ alquilo;

R₅ es H o C₁₋₄ alquilo; o como alternativa, R₄ está unido a R₅ para formar un cicloalquilo, alqueno u oxo;

A se selecciona del grupo que consiste en:



y R₆ es H, halógeno, o C₁₋₄ alquilo;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero cis-trans, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también se dirige a proporcionar un proceso para formular una composición farmacéutica, que comprende formular una composición farmacéutica de al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los

compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también presenta un compuesto de la Fórmula (I) para uso en un método para tratar a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad SGLT, en donde enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre diabetes y síndrome X; o se selecciona de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

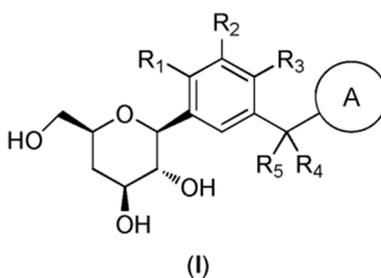
También se describen métodos para usar un compuesto o composición de la invención. Por ejemplo, una realización de la invención es un método para tratar una afección asociada con la actividad SGLT en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos o las composiciones farmacéuticas descritas.

Las realizaciones y ventajas adicionales de la invención se harán evidentes a partir de la discusión detallada, esquemas, ejemplos y reivindicaciones a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de SGLT y composiciones de los mismos para el tratamiento, mejora o inhibición de numerosas afecciones, que incluyen pero no se limitan a diabetes y Síndrome X, y síntomas asociados o complicaciones de los mismos.

Un aspecto de la presente invención presenta un compuesto de Fórmula (I)



en donde

R₁ es hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, heteroarilo, o halógeno;

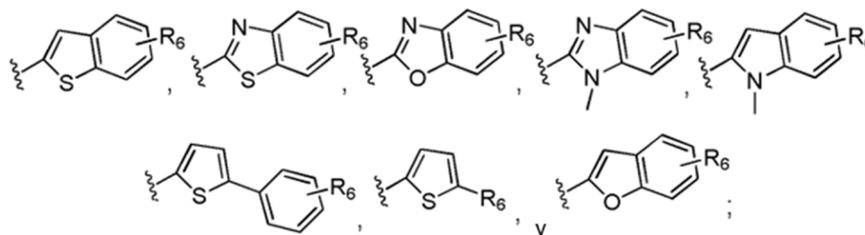
R₂ es H, C₁₋₂ alquilo, o halógeno;

R₃ es C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, hidroxilo, C₃₋₅ cicloalquilo, ciano, o C₁₋₂ alqueno; en donde dicho C₁₋₄ alquilo puede estar sustituido con halógeno;

R₄ es H o C₁₋₄ alquilo;

R₅ es H o C₁₋₄ alquilo; o como alternativa, R₄ está unido a R₅ para formar un cicloalquilo, alqueno u oxo;

A se selecciona del grupo que consiste en:

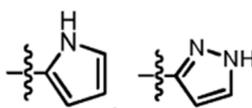


y

R₆ es H, halógeno, o C₁₋₄ alquilo;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero cis-trans, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

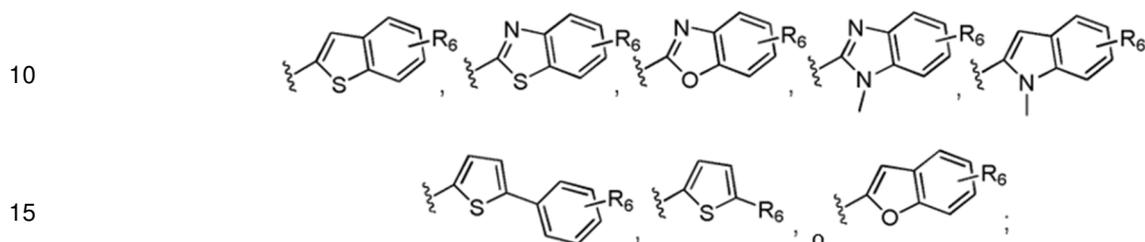
En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:



R₁ es -OH, -OCH₃, -OCH₂-CH=CH₂,
R₂ es H, -CH₃ o -F;

R₃ es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -Cl, -OCH₃, -CH=CH₂, -CN, o ;
R₄ es H o -CH₃;

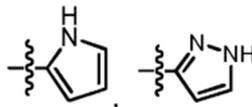
5 R₅ es H o -CH₃; o alternativamente, R₄ está unido a R₅ para formar = CH₂, o = O;
A se selecciona del grupo que consiste en:



y

20 R₆ es H, -F, -Cl o -CH₂CH₃;
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

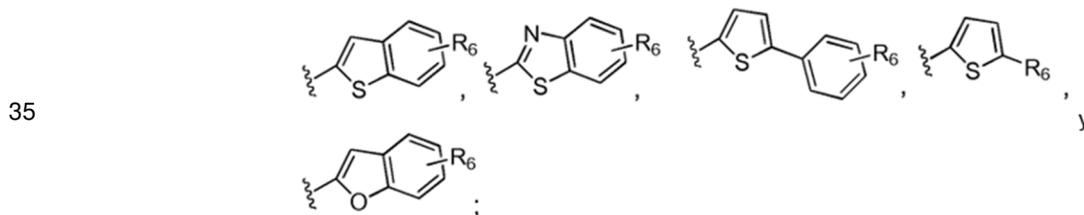
En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:



25 R₁ es -OH, -OCH₃, -OCH₂-CH=CH₂,
R₂ es H, -CH₃ o -F;

R₃ es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -Cl, -OCH₃, -CH=CH₂-CN, o ;
R₄ es H o -CH₃;

30 R₅ es H o -CH₃; o alternativamente, R₄ está unido a R₅ para formar , = CH₂, o = O;
A se selecciona del grupo que consiste en:



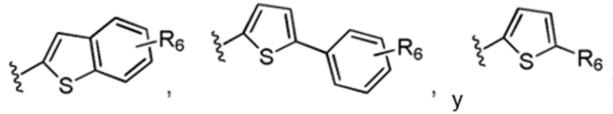
y

40 R₆ es H, -F, -Cl, o -CH₂CH₃;
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:

R₁ es -OH;
R₂ es H, -CH₃ o -F;
R₃ es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -F, -Cl, -OCH₃, -CH=CH₂, o;
R₄ es H;

50 R₅ es H;
A se selecciona del grupo que consiste de:



y

R₆ es H, -F, -Cl, o -CH₂CH₃;

10 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Incluso en otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:

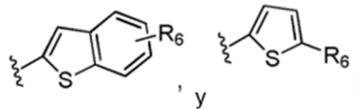
R₂ es H o -F;

R₃ es -CH₃, -CH₂CH₃, -Cl, o -OCH₃;

R₄ es H;

15 R₅ es H;

A se selecciona del grupo que consiste en:



y

R₆ es H, -F, o -CH₂CH₃;

25 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:

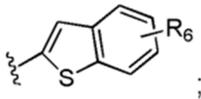
R₁ es -OH;

30 R₂ es H o -F;

R₃ es -CH₃, -CH₂CH₃, -Cl, o -OCH₃;

R₄ es H;

R₅ es H;



A es

y

R₆ es H, -F, o -CH₂CH₃;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En aún otra realización más, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:

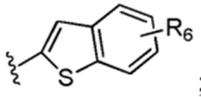
R₁ es -OH;

R₂ es H;

R₃ es -CH₃;

R₄ es H;

45 R₅ es H



A es

y

R₆ es H;

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde:

R₁ es -OH o -Br;

55 R₂ es H;

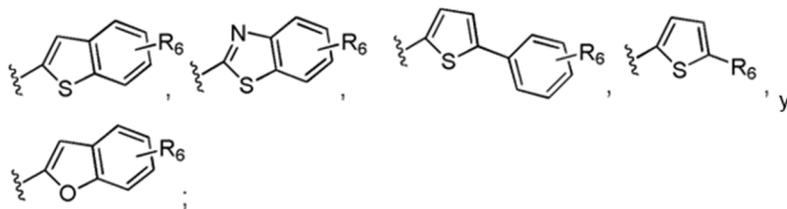
R₃ es -CH₃;

R₄ es H;

R₅ es H;

A se selecciona del grupo que consiste en:

60



5

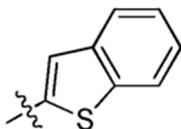
10

y

R₆ es H CH₂CH₃ o -F

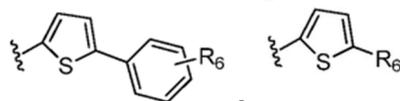
o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15



En una realización, A es

R₁ es hidroxilo, R₂ es H, C₁₋₄ alquilo, o fluoro, R₃ es C₁₋₄ alquilo, trifluoro-C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, cloro, fluoro, C₃₋₅ cicloalquilo o C₁₋₂ alquenilo, y R₆ es cloro o fluoro.



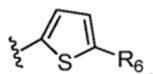
En otra realización, A es y R₅ son H.

o

R₁ es hidroxilo, R₂ es H, R₃ es alquilo C₁₋₄ alquilo, R₄

20

En otra realización más, A es



Es una realización de la presente invención proporcionar un compuesto seleccionado de:

25

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

30

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-il)-4-hidroxi-2-

35

metoxifenilo)metanona, benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-il)-4-hidroxi-2-

metilfenilo)metanona, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-

3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-

40

dol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-

pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

45

2-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-5-

hidroxibenzonitrilo, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-

50

pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-

pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-

pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

55

benzo[b]tiofeno-2-ilo (5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-2,4-dihidroxifenilo)metanona, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-

- pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
5 pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-
diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-metoxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-
diol,
10 (2S,3R,4S,6S)-2-(2-(aliloxi)-5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-
diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-bromo-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metil-2-(1H-pirrol-2-ilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
3,4-diol,
15 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metil-2-(1H-pirazol-3-ilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzofurano-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
20 (2S,3R,4S,6S)-2-(2-bromo-5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol, y
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.
- 25 Particularmente, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de:
- (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-
diol,
30 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
3,4-diol,
35 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
40 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
45 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-
diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol, y
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.
- 50 Más particularmente, una realización de la presente invención comprende un compuesto seleccionado de:
- (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
55 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
pirano-3,4-diol, y
(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.
- 60 La invención también se dirige a una composición farmacéutica que incluye, sin limitación, uno o más de los
compuestos descritos, y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende
65 al menos un compuesto seleccionado de:

- (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 5 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-4-hidroxi-2-metoxifenilo)metanona,
 benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-4-hidroxi-2-metilfenilo)metanona,
 10 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 15 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 20 2-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-5-hidroxibenzonitrilo,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 25 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 30 benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-2,4-dihidroxifenilo)metanona,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 35 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 40 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-metoxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(2-(aliloxi)-5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-bromo-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 45 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metilo-2-(1H-pirrol-2-ilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metilo-2-(1H-pirazol-3-ilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzofurano-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 50 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(2-bromo-5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, y
 55 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.

Particularmente, una realización de la presente invención es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un compuesto seleccionado de:

- 60 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 65 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-

3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

5 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

10 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, y

15 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.

Más particularmente, una realización de la presente invención es una composición farmacéutica de la presente invención que comprende al menos un compuesto seleccionado de:

20 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

25 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, y

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.

30 También se describe un método para tratar a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad SGLT, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).

35 La presente invención también presenta un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para prevenir o inhibir la progresión de una afección mediada por SGLT en un sujeto que lo necesita, en donde la enfermedad, trastorno o afección (a) se selecciona de diabetes, Síndrome X; o (b) se selecciona de IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

40 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas asociados y/o el tratamiento de las siguientes afecciones y enfermedades: IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca.

45 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la mejora de los síntomas asociados y/o el tratamiento de la diabetes.

50 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas asociados y/o el tratamiento de la diabetes, en donde dicha diabetes es diabetes tipo II. En una realización adicional, los compuestos de la presente invención son útiles para la mejora de los síntomas asociados y/o el tratamiento de la diabetes, en donde dicha diabetes es diabetes tipo I.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas asociados y/o el tratamiento de la tolerancia alterada a la glucosa.

55 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas asociados y/o el tratamiento de IDDM, NIDDM y obesidad.

60 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas asociados y/o el tratamiento de diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular, incluyendo intolerancia a la glucosa (IGT), alteración de la glucosa en ayunas (IFG), hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia (p. ej., triglicéridos altos, HDL bajo), hipertensión y obesidad.

65 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas asociados con y/o el tratamiento de las siguientes afecciones y enfermedades: síndrome de ovario poliquístico, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

Una realización adicional de la invención consiste en proporcionar un proceso para preparar una composición

farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional de la invención, un método para tratar o mejorar una afección mediada por SGLT en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis. En particular, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,5 mg/dosis a aproximadamente 1000 mg/dosis. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En una realización adicional de la invención, el número de dosis por día de un compuesto de Fórmula (I) es de 1 a 3 dosis. En una realización adicional de la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. Más particularmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día.

La invención se describe adicionalmente a continuación.

A) Términos

Algunos términos se definen a continuación y por su uso a lo largo de esta divulgación.

También se debe tener en cuenta que se supone que cualquier átomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier tabla en el presente documento tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Como se usa en este documento, los siguientes términos están destinados a tener las siguientes definiciones. Las definiciones en este documento pueden especificar que un término químico tiene una fórmula indicada. La fórmula particular proporcionada no pretende limitar el alcance de la invención, pero se proporciona como una ilustración del término. El alcance de la definición per se del término pretende incluir la pluralidad de variaciones que se espera incluir por un experto en la técnica.

El término "C₁₋₄ alquilo" significa un anillo saturado ramificado o un radical hidrocarburo de cadena lineal que tiene de 1 hasta 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. El término incluye grupos de átomos tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, *tert*-butilo y similares. Un radical alquilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

El término "C₁₋₄ alcoxi" significa un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, como en la fórmula: -O-C₁₋₄ alquilo. El término incluye grupos de átomos tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Un radical alcoxi puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

El término "C₃₋₅ cicloalquilo" significa un radical de un sistema de anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, policíclico o benzocondensado. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares. Un radical C₃₋₅ cicloalquilo puede estar unido a una molécula de núcleo por cualquier átomo del anillo donde permita por las valencias disponibles.

El término "arilo" significa un radical de sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o policíclico aromático insaturado. Los ejemplos de sistemas de anillo de arilo incluyen fenilo, naftalenilo, azuleno, antraceno y similares. Un radical arilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo de anillo cuando lo permitan las valencias disponibles.

El término "alqueno" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

El término "hetero", cuando se usa como prefijo para un sistema de anillo, se refiere a la sustitución de al menos un miembro del átomo de carbono en el sistema de anillo con un heteroátomo seleccionado de N, O, S, S(O) o SO₂. Un heteroanillo puede tener 1, 2, 3 o 4 miembros de átomos de carbono reemplazados por un átomo de nitrógeno. Alternativamente, un anillo puede tener 1, 2 o 3 miembros de átomos de nitrógeno y 1 miembro de átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, un anillo puede tener 1 miembro de átomo de oxígeno o azufre. Alternativamente, hasta dos miembros del anillo adyacentes pueden ser heteroátomos, en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro heteroátomo se selecciona de N, S u O.

El término "heteroarilo" significa un radical del sistema de anillo "hetero" aromático monocíclico, policíclico insaturado. Los sistemas de anillo de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Un radical heteroarilo puede estar unido a una molécula central por cualquier átomo de anillo cuando lo permitan las

valencias disponibles.

El término "carboxi" significa un radical de la fórmula: $-C(O)OH$.

5 El término "halógeno" o "halo" significa un radical seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "oxo" significa un radical de la fórmula: $=O$.

10 El término "sustituido" se refiere a un radical en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferente sustituyente(s).

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

15 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos métodos establecidos adelante aquí.

20 En general, se usan aquí las reglas de nomenclatura de IUPAC.

25 El término "aproximadamente", ya sea que se use explícitamente o no en referencia a una expresión cuantitativa dada en este documento, significa que cada cantidad dada en este documento calificada con el término o de otra manera tiene como objetivo referirse tanto al valor dado real como a la aproximación a dicho valor dado se deduciría razonablemente basándose en la habilidad ordinaria en la técnica, incluidas las aproximaciones debidas a condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. El término "forma" significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, tales como, sin limitación, una forma de sal, estereoisómero, tautómero, cristalino, polimorfo, amorfo, solvato, hidrato, éster, profármaco o metabolito. La presente invención abarca todas esas formas compuestas y mezclas de las mismas.

30 El término "forma aislada" significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, que puede existir en un estado esencialmente puro como, sin limitación, un enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (como un estereoisómero cis o trans), una mezcla de isómeros geométricos, y similares. La presente invención abarca todas esas formas compuestas y mezclas de las mismas.

35 El término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

40 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente, como un animal, un mamífero o un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible de) desarrollar un trastorno mediado por SGLT.

45 El término "administrar" significa además que los ingredientes individuales a combinar pueden administrarse al mismo tiempo o en diferentes momentos durante el período de tratamiento, ya sea como una preparación o como preparaciones diferentes. Por consiguiente, la invención debe interpretarse de manera que abarque todos y cada uno de los modos de administración al mismo tiempo o en momentos diferentes. El rango de la combinación del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico útil para los trastornos mencionados anteriormente abarca, en principio, todas las combinaciones del compuesto de la invención y cualquier agente farmacéutico útil para los trastornos mencionados anteriormente.

50 El término "tratar" se refiere, sin limitación, a facilitar la erradicación, prevenir, mejorar o inhibir de otro modo la progresión o promover la estasis de un trastorno mediado por SGLT. El tratamiento de la diabetes mellitus se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar a un sujeto diabético. Un resultado del tratamiento de la diabetes es reducir una mayor concentración de glucosa en plasma. Otro resultado del tratamiento de la diabetes es reducir una mayor concentración de insulina. Otro resultado del tratamiento de la diabetes es reducir el aumento de la concentración de triglicéridos en la sangre y aumentar la sensibilidad a la insulina. Otro resultado del tratamiento de la diabetes puede ser mejorar la tolerancia a la glucosa en un sujeto con intolerancia a la glucosa. Otro resultado del tratamiento de la diabetes es reducir la resistencia a la insulina. Otro resultado del tratamiento de la diabetes es reducir los niveles de insulina en plasma, mejorar el control glucémico, particularmente en la diabetes tipo 2, y aumentar la sensibilidad a la insulina hepática.

65 El término "profármaco" significa un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo que se convierte in vivo en una forma derivada funcional que puede contribuir a la actividad biológica terapéutica, en donde la forma convertida puede ser: 1) una forma relativamente activa; 2) una forma relativamente inactiva; 3) una forma relativamente menos activa;

o 4) cualquier forma que resulte, directa o indirectamente, de tales conversiones in vivo. Los profármacos son útiles cuando dicho compuesto puede ser demasiado tóxico para administrar por vía sistémica, ser absorbido pobremente por el tracto digestivo o descompuesto por el cuerpo antes de alcanzar su objetivo. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

El término "metabolito" significa una forma de profármaco de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo convertida por metabolismo in vivo o un proceso metabólico en un derivado funcional relativamente menos activo de dicho compuesto.

El término "medicamento" o "medicina" se refiere a un producto que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. La presente invención incluye el uso de dicho medicamento para tratar un trastorno mediado por SGLT.

El término "forma de combinación" se refiere al uso de un producto de combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición farmacéutica, medicamento o medicamento del mismo y al menos un agente terapéutico para tratar un trastorno mediado por SGLT.

Se conocen métodos en la técnica para determinar dosis eficaces con fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, ya sea que formulen o no la misma composición.

Para fines terapéuticos, el término "cantidad terapéuticamente efectiva", "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, lo que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para fines profilácticos (es decir, inhibir la progresión de un trastorno), el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la progresión de un trastorno según lo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Por lo tanto, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en los que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra de forma independiente terapéuticamente o cantidad profilácticamente efectiva; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero que es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales según la invención; o (c) ambos (o más) medicamentos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero que son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos. La cantidad efectiva de dicho compuesto es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día.

Ventajosamente, la cantidad efectiva de un producto combinado para tratar un trastorno mediado por SGLT puede ser una cantidad reducida de uno o ambos, el compuesto o agente terapéutico, en comparación con la cantidad efectiva del compuesto o agente terapéutico recomendado de otra manera para tratar la afección. Por lo tanto, se contempla que el compuesto se administre al sujeto antes, durante o después del tiempo en que se administra el agente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201 - 217; J. Pharm. Sci., 1997 (enero), 66, 1, 1) . Sin embargo, otras sales bien conocidas por los expertos en la técnica pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, bromhídrico, hidrídico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales básicas o catiónicas tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicamentos, las "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención se refieren a formas de sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas no tóxicas.

Las formas de sal adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido tal como ácido acético, ácido adipico, ácido benzoico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fosfórico, ácido sacarínico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Además, cuando los compuestos de la presente invención portan un resto ácido, las sales adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

5 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica. El alcance de la presente invención abarca todas las formas de compuestos protegidos y sus mezclas.

10 La invención incluye compuestos de diversos isómeros y mezclas de los mismos. El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de luz polarizada (isómeros ópticos).

15 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos unidos covalentemente pero una orientación espacial diferente.

20 El término "isómero óptico" significa isómeros de constitución idéntica que difieren solo en la disposición espacial de sus grupos. Los isómeros ópticos rotan el plano de la luz polarizada en diferentes direcciones. El término "actividad óptica" significa el grado en que un isómero óptico gira el plano de la luz polarizada.

El término "racemato" o "mezcla racémica" significa una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, en donde cada una de las especies aisladas gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta de tal manera que la mezcla carece de actividad óptica.

25 El término "enantiómero" significa un isómero que tiene una imagen especular no superponible. El término "diastereómero" significa estereoisómeros que no son enantiómeros.

30 El término "quiral" significa una molécula que, en una configuración dada, no puede superponerse en su imagen especular. Esto contrasta con las moléculas aquirales que pueden superponerse en sus imágenes especulares.

Las dos versiones distintas de imágenes de espejo de la molécula quiral también se conocen como *levo* (zurdo), *L* abreviado, o *dextro* (diestro), *D* abreviado, dependiendo de la forma en que rotan la luz polarizada. Los símbolos "*R*" y "*S*" representan la configuración de grupos alrededor de un átomo(s) de carbono estereogénico.

35 El término "isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, un anillo cicloalquilo o un sistema bicíclico puenteado. Los átomos sustituyentes (que no sean hidrógeno) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración *E* o *Z* de acuerdo con las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. En la configuración "*E*", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están en lados opuestos en relación con el doble enlace carbono-carbono. En la configuración "*Z*", los sustituyentes que tienen las prioridades más altas están orientados en el mismo lado en relación con el doble enlace carbono-carbono.

40 Los átomos sustituyentes (distintos del hidrógeno) unidos a un sistema de anillo pueden estar en una configuración *cis* o *trans*. En la configuración "*cis*", los sustituyentes están en el mismo lado en relación con el plano del anillo; en la configuración "*trans*", los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "*cis*" y "*trans*" se denominan "*cis/trans*".

45 Los descriptores isoméricos ("*R*", "*S*", "*E*" y "*Z*") indican configuraciones de átomos y están destinados a ser utilizados como se define en la literatura.

50 Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales por síntesis específica de isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen combinar la base libre (o ácido libre) de cada isómero de un par isomérico utilizando un ácido (o base) ópticamente activo para formar una sal ópticamente activa (seguida de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico por reacción con un auxiliar quiral apropiado (seguido de cristalización fraccionada o separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o separando una mezcla isomérica de un producto intermedio o final usando varios métodos cromatográficos bien conocidos. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimórficas o cristalinas amorfas y, como tales, están destinados a ser incluidos en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes (p. ej., ésteres orgánicos como el etanolato y similares) y, como tales, también están destinados a estar comprendidos dentro del alcance de esta invención.

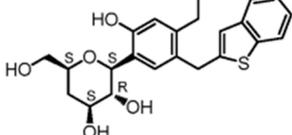
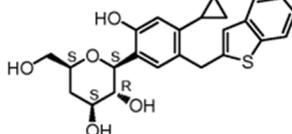
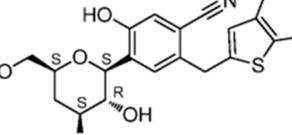
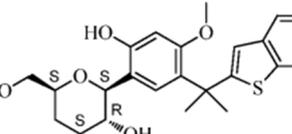
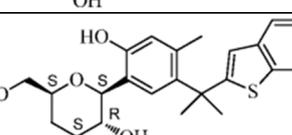
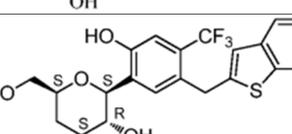
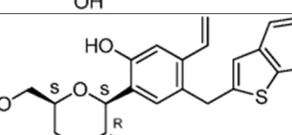
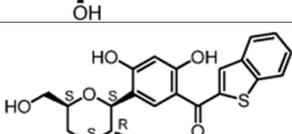
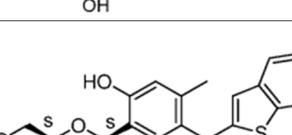
65 B) Compuestos

Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

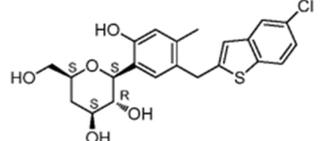
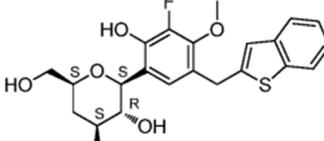
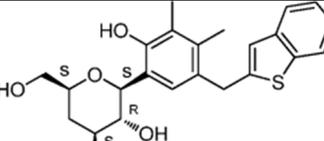
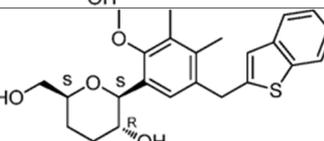
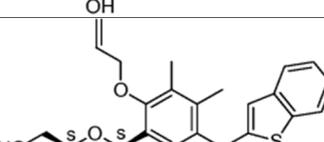
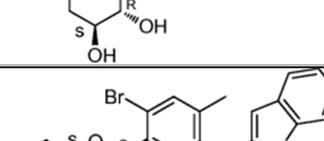
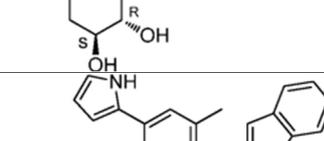
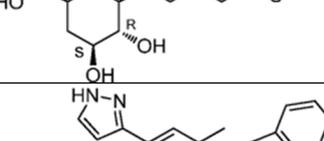
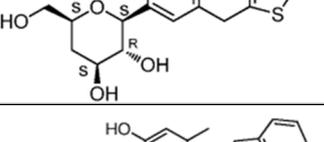
	ESTRUCTURA	Nº COMP UESTO	NOMBRE
5		1	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
10		2	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
15		3	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
20		4	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
25		5	benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-4-hidroxi-2-metoxifenilo)metanona
30		6	benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-4-hidroxi-2-metilfenilo)metanona
35		7	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
40		8	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
45		9	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
50		10	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
55		10	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
60		10	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
65		10	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMP UESTO	NOMBRE
	11	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
	12	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	13	2-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-5-hidroxibenzonitrilo
	14	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	15	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	16	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
	17	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
	18	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	19	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

65

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMP UESTO	NOMBRE
	<p>20</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>21</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>22</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>23</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-metoxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>24</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(2-(aliloxi)-5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>25</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-bromo-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>26</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metilo-2-(1H-pirrolo-2-ilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>27</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metilo-2-(1H-pirazol-3-ilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>
	<p>28</p>	<p>(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzofurano-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

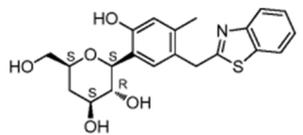
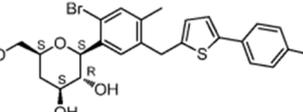
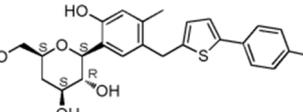
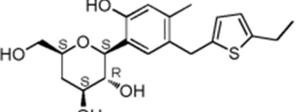
50

55

60

65

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº COMPUESTO	NOMBRE
	29	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]thiazol-2-ylmethyl)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	30	(2S,3R,4S,6S)-2-(2-bromo-5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	31	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
	32	(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

C) Síntesis

La invención proporciona métodos para preparar los compuestos descritos de acuerdo con métodos sintéticos orgánicos tradicionales, así como métodos sintéticos de matriz o combinatorios. Los **Esquemas A-E** descritos sugirieron rutas sintéticas. Usando los esquemas, las pautas a continuación y los ejemplos, una persona experta en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que está dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los esquemas sintéticos, pero no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, además pueden existir como diastereómeros. Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros o diastereómeros por técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos por formación de sal con una base ópticamente activa, seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas estereoisoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros geométricos y enantiómeros de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los ejemplos sintéticos específicos que siguen. Los esquemas generales se ofrecen a modo de ilustración; la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. Los métodos para preparar los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas y ejemplos están dentro de la habilidad de las personas con conocimientos en la técnica. No se ha intentado optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones de ejemplo. Un experto en la materia sabría cómo aumentar dichos rendimientos mediante variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

General: Espectros de ^1H y ^{13}C RMN se midieron en un espectrómetro Bruker AC-300 (300 MHz) utilizando tetrametilsilano y el disolvente deuterado, respectivamente, como estándares internos. Quantitative Technologies Inc. (Whitehouse, Nueva Jersey) obtuvo los análisis elementales y los resultados estuvieron dentro del 0,4% de los valores calculados, a menos que se mencione lo contrario. Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos con un aparato Mel-Temp II (Laboratory Devices Inc.) y no se corrigieron. Los espectros de masas por electroaspersión (MS-ESI) se registraron en modo positivo en un espectrómetro Hewlett Packard 59987A. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro Micromass Autospec. E por técnica de bombardeo atómico

rápido (FAB).

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos se incluyan dentro del alcance de esta invención.

Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los **Esquemas A-E** y los **Ejemplos 1-33**. Los compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos pueden prepararse de acuerdo con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles como agentes farmacéuticos como se describe en el presente documento.

Las abreviaturas o siglas útiles en este documento incluyen:

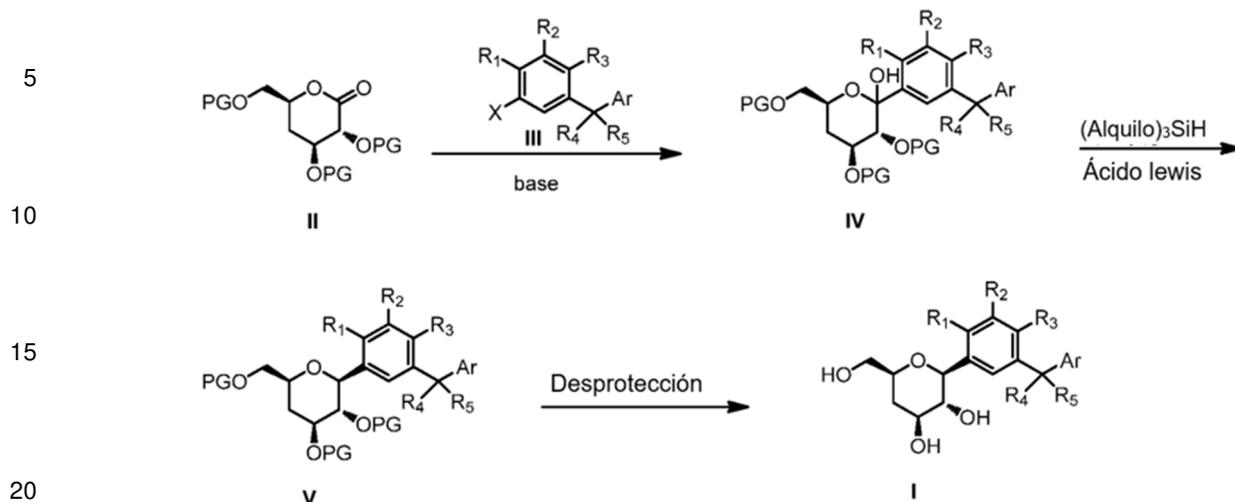
	Abreviatura	Significado
15	BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	BOP	benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato
	Cpd	compuesto
	DCE	dicloroetano
20	DCM	diclorometano
	DMAP	dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilo sulfóxido
	DPBS	solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
25	EDC	1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
	ESI	ionización por electroaspersión
	Et ₃ N o TEA	Trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
	h/hr/hrs	hora(s)
30	HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
	HBTU	O-benzotriazol-1-iloxi- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
	LG	grupo saliente
	LiOH	hidróxido de litio
	min	minuto(s)
35	MS	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	OTf	triflato
	PG	grupo protector
	TA/ta	temperatura ambiente
40	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	Tos	<i>p</i> -toluenosulfonilo

Directrices generales

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas que siguen. Como los esquemas son ilustraciones, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas está dentro de la habilidad de las personas con conocimientos en la técnica. Los sustituyentes para compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos, representados en los esquemas a continuación, son como se definieron anteriormente en este documento.

Los compuestos de Fórmula (I), en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la Fórmula (I), pueden sintetizarse como se describe por la ruta sintética general ilustrada en el Esquema A. Tratamiento de un haluro de arilo III, en donde X es Br o I, con una base apropiada tal como *n*-butilo litio, *t*-butilo litio o *sec*-butilo litio a baja temperatura (-78°C) en un disolvente tal como THF o Et₂O, seguido mediante la adición de lactona intermedia II, en donde PG es un grupo protector de alcohol apropiado tal como bencilo, trialkilsilano o acetilo, proporcionará el lactol IV. El lactol intermedio IV se trata inmediatamente con un agente reductor de trialkilsilano tal como trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis tal como BF₃·Et₂O en un solvente tal como diclorometano a temperatura ambiente producirá el piranosido V. La eliminación del grupo protector de alcohol (PG) del intermedio V en condiciones estándar proporcionará el compuesto final I.

Esquema A



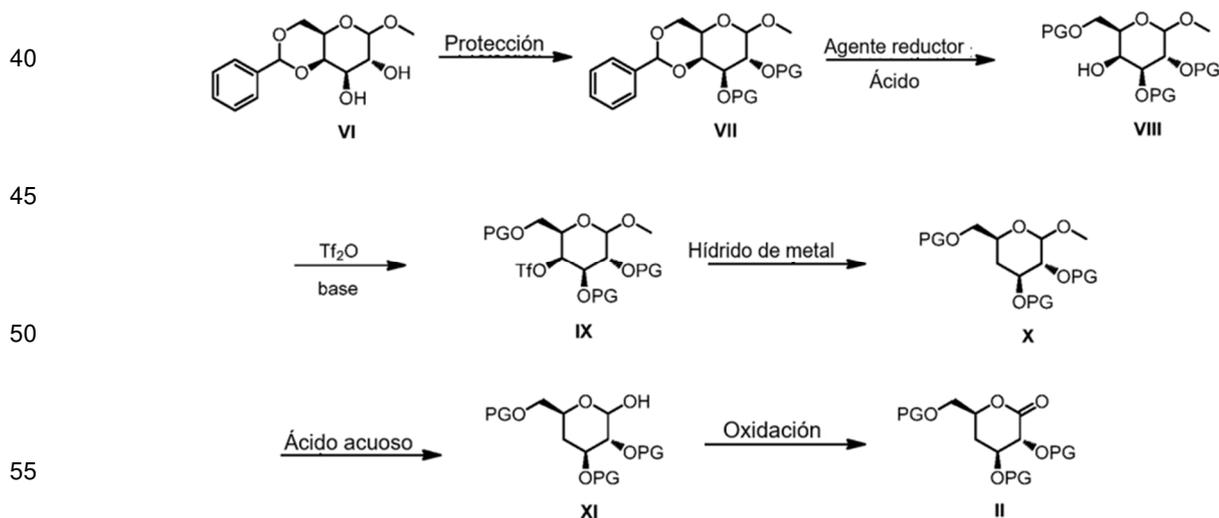
25

30

35

La preparación de lactona intermedia II puede sintetizarse como se describe en la ruta sintética general ilustrada en el Esquema B. Protección de los grupos hidroxilo del bencilideno galactopiranosido VI con un reactivo de grupo protector de alcohol adecuado, en donde PG es un grupo protector de alcohol apropiado tal como bencilo proporcionará el intermedio VII. El tratamiento del intermedio VII con un agente reductor como el cianoborohidruro de sodio en presencia de una solución de HCl/Et₂O en un disolvente como THF, Et₂O o dioxano producirá el piranosido VIII. Alternativamente, el tratamiento de VII con un reductor un agente como BH₃ Et₃N en presencia de un ácido de Lewis como TMS triflato en un disolvente como MeOH o EtOH proporcionará el intermedio VIII. El tratamiento del alcohol intermedio VIII con Tf₂O y una base apropiada tal como piridina o Et₃N en un disolvente tal como diclorometano o 1,2 dicloroetano proporcionará el triflato intermedio IX. El tratamiento del triflato IX con un hidruro metálico tal como NaBH₄ en un solvente tal como diclorometano o 1,2 dicloroetano proporcionará el intermedio de piranosido X. La hidrólisis del intermediario X con ácido acuoso tal como 3N HCl en presencia de un solvente tal como dioxano, THF o Et₂O proporcionarán el lactol intermedio XI, que luego puede oxidarse en condiciones tales como Ac₂O/DMSO proporcionará el lactona intermedio II.

Esquema B

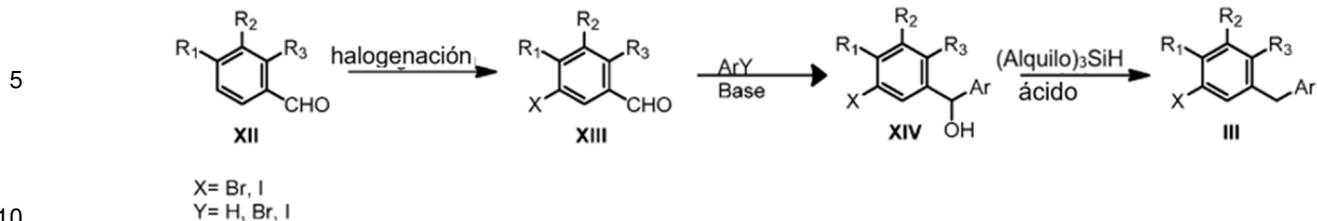


60

65

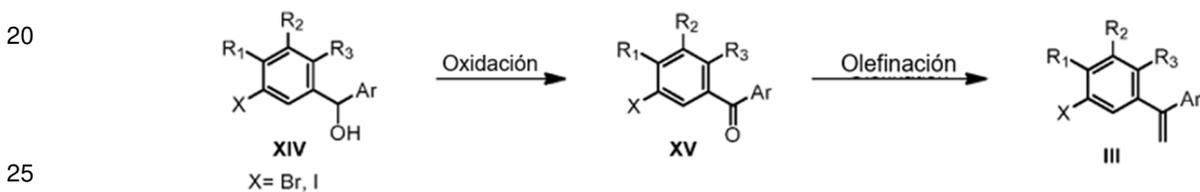
La preparación del haluro de arilo III cuando R₄ y R₅ son H se describe mediante la ruta sintética general ilustrada en el Esquema C. La halogenación del benzaldehído XII sustituido con un reactivo halogenante adecuado tal como N-bromosuccinimida, Br₂, perbromuro de bromhidrato de piridinio, I₂, o N-yodosuccinimida proporcionará el haluro de arilo intermedio XIII. Reacción de un ArY apropiado, en donde Y es Br, I o H con una base fuerte como n-butilo litio, t-butilo litio o sec-butilo litio a baja temperatura (-78°C) en un disolvente como THF o Et₂O, seguido de la adición de benzaldehído intermedio XII, proporcionará el alcohol intermedio XIV. El tratamiento del alcohol XIV con un agente reductor de trialquilsilano tal como trietilsilano en presencia de un ácido tal como TFA o HCl en un solvente tal como diclorometano a temperatura ambiente producirá el haluro de arilo III.

Esquema C



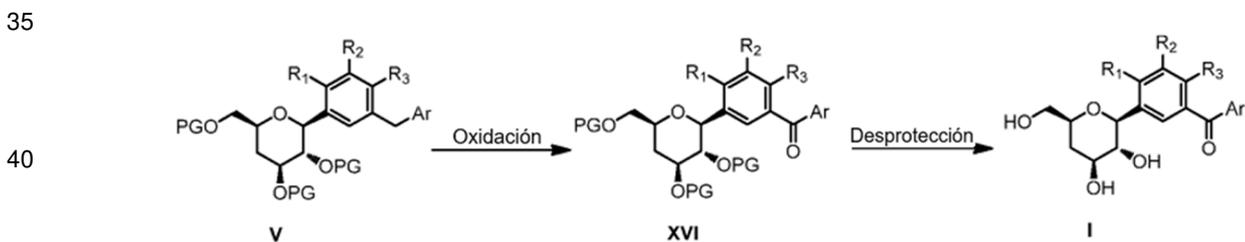
15 La preparación del haluro de arilo III cuando R₄ y R₅ se unen para formar un alqueno se describe mediante la ruta sintética general ilustrada en el Esquema D. Oxidación del alcohol intermedio sustituido XIV, derivado del Esquema C, con un reactivo de oxidación adecuado como PCC o MnO₂ proporcionará la cetona intermedia XV. La reacción de la cetona XV con un iluro de metilideno apropiado conocido en la técnica producirá el haluro de arilo III.

Esquema D



30 La preparación del haluro de arilo III cuando R₄ y R₅ se unen para formar un oxo se describe mediante la ruta sintética general ilustrada en el Esquema E. Oxidación del intermedio V, derivado del Esquema A, con un reactivo de oxidación adecuado como SeO₂ proporcionará la cetona intermedia XVI. La eliminación del grupo protector de alcohol (PG) del intermedio XVI en condiciones estándar proporcionará el compuesto final I.

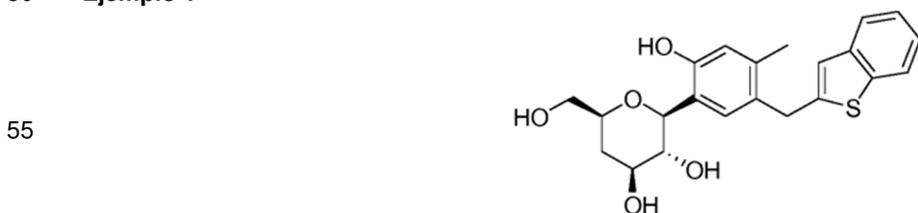
Esquema E



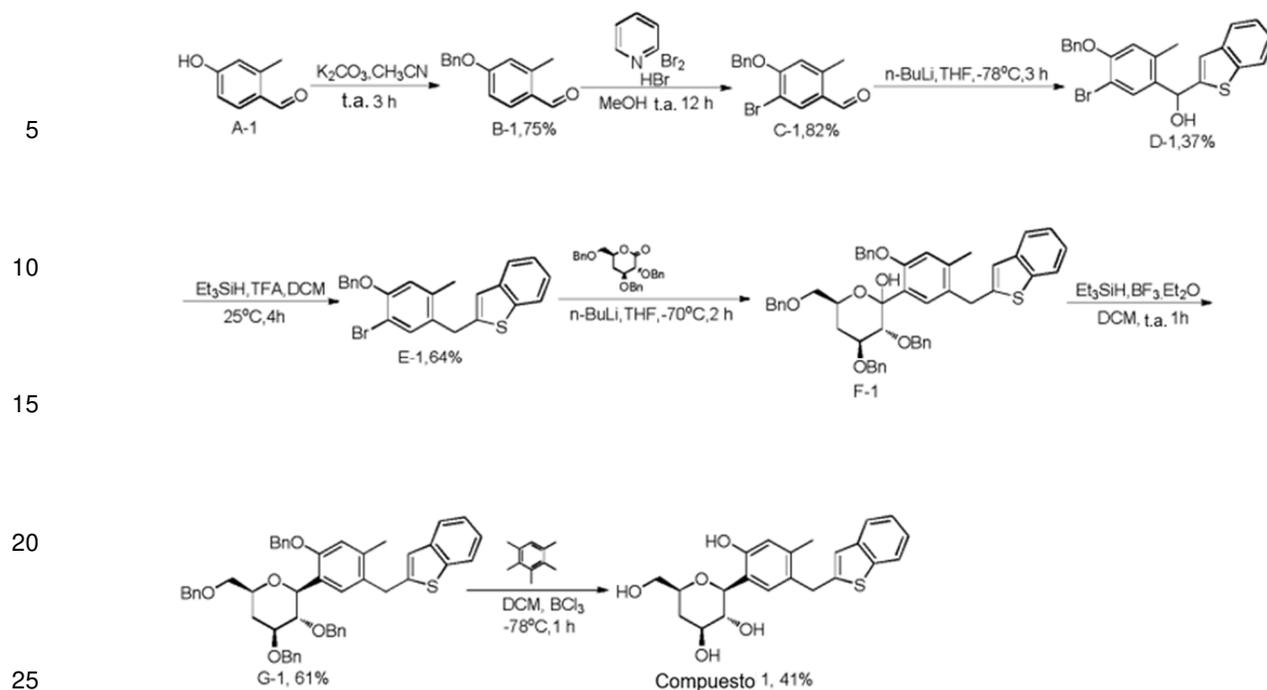
45 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración; la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas.

50 **Ejemplo 1**



60 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 1)



A una mezcla de **A-1** (2,72 g, 19,98 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (30 ml) con K₂CO₃ (4,14 g, 29,95 mmol, 1,50 equiv) se añadió BnBr (3,8 g, 22,22 mmol, 1,11 equiv). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (10:1 PE/EA) dieron 3,4 g (75%) de **B-1** como un sólido blanco.

A una mezcla de **B-1** (2,26 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (50 ml) se añadió perbromuro de bromhidrato de piridinio (90% de pureza, 3,52 g, 10 mmol, 1,00 equiv) a 0°C. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (10:1 PE/EA) dieron 2,5 g (82%) de **C-1** como un sólido blanco.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de 1-benzotiofeno (900 mg, 6,71 mmol, 1,20 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 2,7 ml, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a -78°C, la mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C. Después, se añadió **C-1** (1,7 g, 5,57 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 mL) a la solución. La reacción se agitó a -78°C durante 3 h. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 0,9 g (37%) de **D-1** como un aceite amarillo claro.

A una mezcla de **D-1** (1 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml) con Et₃SiH (530 mg, 4,56 mmol, 2,00 equiv.) se le añadió CF₃COOH (520 mg, 4,56 mmol, 2,00 equiv) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, bicarbonato de sodio/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 0,62 g (64%) de **E-1** como un sólido blanco.

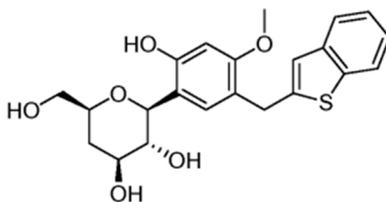
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **E-1** (1,07 g, 2,53 mmol, 1,10 equiv.) en THF (15 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,02 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C, la mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. Después, (3R, 4S, 6S)-3,4-bis (benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (1 g, 2,31 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml) se añadió a la solución. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y esto dio como resultado 2 g (crudo) de **F-1** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 799 (M+Na⁺).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **F-1** (2 g, 1,29 mmol, 1,00 equiv., 50%) en DCM/CH₃CN (1:1 v/v, 40 mL) con Et₃SiH (900 mg, 7,74 mmol, 3,00 equiv.) se añadió BF₃.Et₂O (1,1 g, 7,74 mmol, 3,00 equiv.) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Sodio bicarbonato/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Concentración y cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dio 0,6 g (61%) de **G-1** como un aceite amarillo claro. MS (ES) m/z: 783 (M+Na⁺).

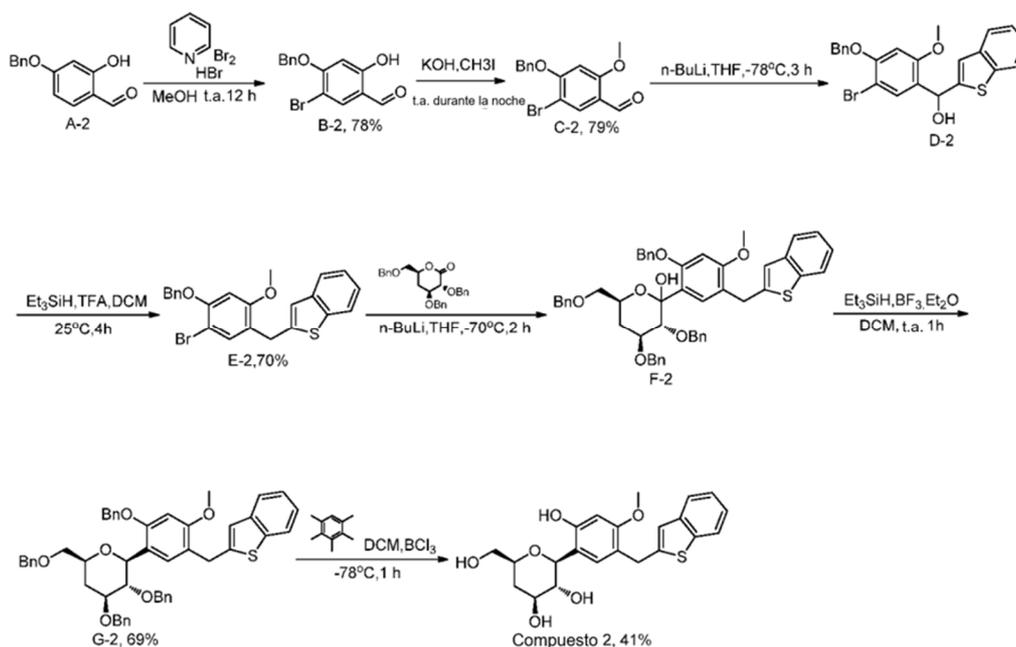
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-1** (600 mg, 0,79 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (1,2 g, 8,09 mmol, 10,27 equiv) se añadió BCl₃ (1 M en DCM, 12 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadieron 5 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en una columna de fase inversa C18 dieron 130 mg (41%) del compuesto 1 como un sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 3 H), 6,92 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,50 (d, *J* =

9,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 2 H), 3,76-3,67 (m, 2 H), 3,64-3,58 (m, 2 H), 3,48 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3 H), 2,03 (dd, $J = 12, 4,4$ Hz, 1H), 1,56 (q, $J = 11, 6$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 423 ($M+Na^+$).

Ejemplo 2



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 2)



A una mezcla de **A-2** (228 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv, 98%) en metanol (20 ml) se añadió perbromuro de bromhidrato de piridinio (90% de pureza, 345,2 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv.) en varios lotes a 0°C. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (10:1 PE/EA) dieron 240 mg (78%) de **B-2** como un sólido amarillo.

A una mezcla de **B-2** (1,2 g, 3,91 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (20 ml) con hidróxido de potasio (263 mg, 4,69 mmol, 1,30 equiv.) se añadió yodometano (1,67 g, 11,77 mmol, 3,00 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1 PE/EA) dieron 0,997 g (79%) de **C-2** como un sólido blanco.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de 1-benzotiofeno (410 mg, 3,06 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,2 ml, 1,05 equiv.) gota a gota a -78°C, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, **C-2** (973 g, 3,03 mol, 1,05 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h. NH_4Cl/H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía en gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 1,2 g (crudo) de **D-2** como aceite amarillo.

A una mezcla de **D-2** (1,2 g, 2,64 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 mL) con Et_3SiH (368 mg, 3,16 mmol, 1,20 equiv.) se le añadió CF_3COOH (600 mg, 5,26 mmol, 2,00 equiv.) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Bicarbonato de sodio/ H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1 PE/EA) dieron 0,812 g (70%) de **E-2** como un sólido amarillo.

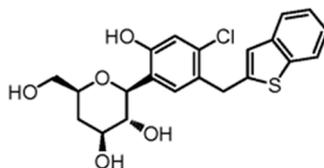
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **E-2** (304 mg, 0,69 mmol, 1,10 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,33 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C, la mezcla se agitó a -78°C durante

20 min. Después, (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (300 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a -78°C, la reacción se agitó a -78°C durante 2 h. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y esto dio como resultado 2 g (crudo) de **F-2** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 815 (M+Na⁺).

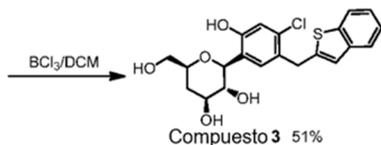
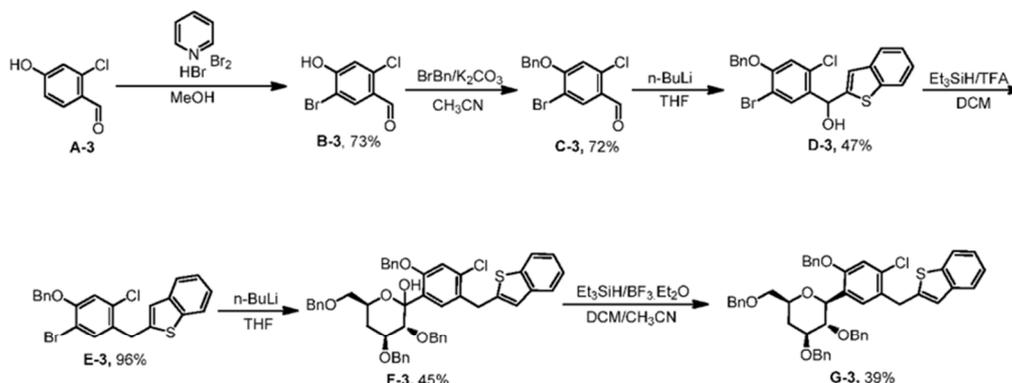
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **F-2** (400 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (12 ml) con Et₃SiH (160 mg, 1,38 mmol, 3,00 equiv.) BF₃. Et₂O (600 mg, 9,00 equiv) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Bicarbonato de sodio/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Concentración y cromatógrafo sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 270 mg (69%) de **G-2** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 799 [M+Na]⁺

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-2** (160 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (320 mg, 2,16 mmol, se añadió 10,48 equiv) BCl₃ (1 M en DCM, 3,2 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó a -60°C durante 1 h. Se añadieron 5 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en una columna de fase inversa C18 dieron 9 mg (10%) del compuesto 2 como un sólido blanco. H-RMN (300 MHz, CD₃OD) 87,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 3 H), 6,87 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,63-3,53 (m, 2 H), 3,47-3,44 (m, 2 H), 3,33 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,44 (q, J = 11,7 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 439 [M+Na]⁺.

Ejemplo 3



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)-tetrahydro-2H-pirano-3,4-diol (Cmp,3)



A una mezcla de **A-3** (10 g, 63,87 mmol) en metanol (200 ml) se añadió bromuro de bromuro de piridinio (21,4 g, 67,30 mmol) en varios lotes a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con 1 N de cloruro de hidrógeno, H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 11 g (73%) de **B-3** como un sólido amarillo. GS (EI) m/z: 234 (M⁺).

A una mezcla de **B-3** (11 g, 46,72 mmol) en CH₃CN (100 ml) se añadió BnBr (8,75 g, 51 0,47 mmol) y carbonato de potasio (8,4 g). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Los sólidos se filtraron. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 11 g (72%) de **C-3** como un sólido amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una solución de 1-benzotiofeno (1,36 g, 10,13 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 4,2 ml, 1,15 equiv.) gota a gota a -78°C. Se hizo reaccionar 20 minutos a -78°C. Después, se añadió gota a gota **C-3** (3 g, 9,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 1 h. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 2 g (47%) de **D-3** como un sólido amarillo claro.

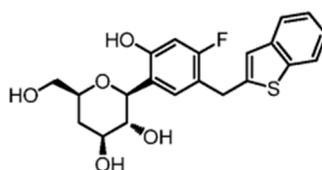
A una mezcla de **D-3** (2 g, 4,35 mmol) en diclorometano (20 ml) con Et₃SiH (1 g, 8,62 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 g, 8,77 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato/éter de petróleo (0:1 - 1:5)) dieron 1,85 g (96%) de **E-3** como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,60 (m, 2H), 7,49-7,19 (m, 8H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,25 (s, 2H)

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **E-3** (100 mg, 0,23 mmol, 1,10 equiv.) en tetrahidrofurano (8 mL) se le añadió *n*-BuLi (2,5M en hexano, 0,1 ml, 1,15 equiv.) gota a gota a -78°C. se hizo reaccionar 10 minutos a -78°C. A esto se le añadió una solución de (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metil]oxano-2-ona (88,56 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato/éter de petróleo (0:1 - 1:5)) dio 72 mg (45%) de **F-3** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 819 (M+Na⁺).

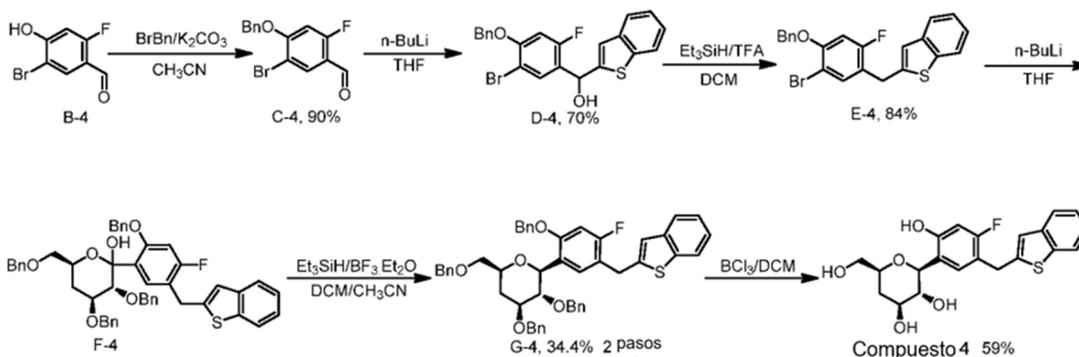
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **F-3** (318 mg, 0,40 mmol) en DCM/CH₃CN (1:1 v/v, 10 ml) con Et₃SiH (93 mg, 0,80 mmol, 2,00 equiv.) se añadió BF₃·Et₂O (114 mg, 0,80 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 2 h a 0°C. Se añadió NaHCO₃/H₂O y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía en gel de sílice (5: 1, PE/EA) dieron 120 mg (39%) de **G-3** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 803 (M+Na⁺).

A una mezcla de **G-3** (100 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (20 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (200 mg) se añadió BCl₃ (1 M en DCM, 2 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó durante 2 h a -78°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 5 ml de metanol. La mezcla se concentró al vacío. El producto bruto (300 mg) se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): columna, SunFire Prep C18, 5µm, 19*100 mm; fase móvil: agua en 0,05% TFA y MeCN (15% MeCN hasta 55% en 12 min, hasta 100% en 1 min, hasta 15% en 1 min); Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 27,3 mg (51%) del **compuesto 3** como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 7,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,33-4,23 (m, 2 H), 3,75-3,67 (m, 2 H), 3,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,41 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,54 (q, *J* = 11,6 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 443 (M+Na⁺).

Ejemplo 4



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 4)



A una mezcla de **B-4** (1 0,5 g, 6,85 mmol) en CH₃CN (30 ml) se añadió BnBr (10,3 g, 7,65 mmol), carbonato de potasio (1,234 g, 8,94 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se

filtraron. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 1,92 g (90%) de C-4 como un sólido blanco. MS (ES) m/z: 308 (M⁺).

5 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de 1-benzotiofeno (350 mg, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió *n*-BuLi (1,1 ml, 1,15 equiv.) gota a gota a -78°C. Se reaccionó 25 minutos a -78. A esto se añadió **C-4** (730 mg, 2,36 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 0,73 g (70%)
10 de **D-4** como un sólido amarillo.

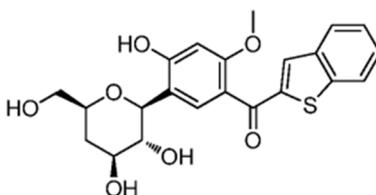
A una mezcla de **D-4** (710 mg, 1 0,60 mmol) en diclorometano (10 ml) con Et₃SiH (373 mg, 3,22 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (275 mg, 2,41 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 577 mg (84%)
15 de **E-4** como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,71 (m, 2 H), 7,68-7,29 (m, 7 H), 7,05 (s, 1H), 6,76-6,72 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,18 (s, 2 H).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **E-4** (577 mg, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,56 ml, 1,15 equiv.) gota a gota a -78°C se hizo reaccionar durante 25 min a -78°C. A esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]oxano-2-ona (530 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 1 g (bruto) de **F-4** como aceite amarillo. MS
20 (ES) m/z: 803 (M+Na⁺).

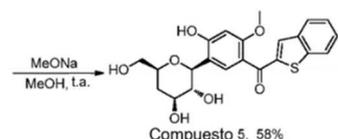
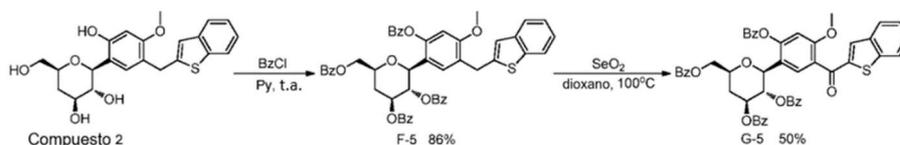
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **F-4** 1 g (crudo) en DCM/CH₃CN (1: 1, v/v, 20 ml) con Et₃SiH (297 mg) se añadió BF₃·Et₂O (364 mg) a 0°C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 356 mg (34,4%) de **G-4** como un aceite
25 amarillo. MS (ES) m/z: 787 (M+Na⁺).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-4** (160 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (8 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (320 mg) se le añadió BCl₃/DCM (1 M en DCM, 3,2 ml) a -78°C. La reacción se agitó
30 durante 1 hora a -78°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 5 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% CH₃CN/H₂O) dio 50 mg (59%) del compuesto 4 como un sólido blanco. (300MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,21 (m, 3 H), 7,03 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 2 H), 3,73-3,67 (m, 2 H), 3,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,42 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,01 -1,99 (m, 1H), 1,54 (q, *J* = 12,6 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 427 (M+Na⁺).

Ejemplo 5



benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)-tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-4-hidroxi-2-metoxifenilo)metanonona (comp. 5)

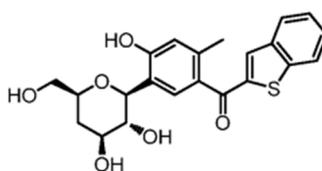


A una mezcla del **compuesto 2** (29 mg, 0,07 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió BzCl (98 mg, 0,70 mmol) a 0°C, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con 1 N HCl, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 50 mg (86%) de **F-5** como un sólido blanco.

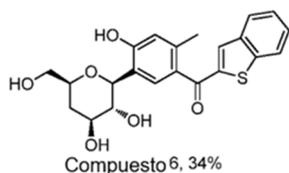
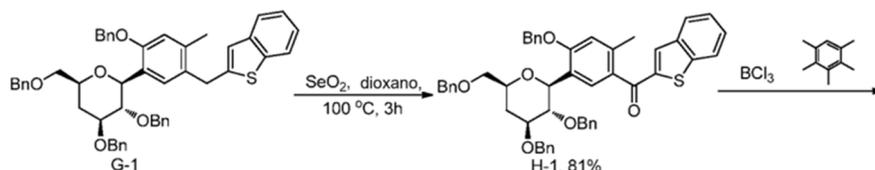
A una mezcla de **F-5** (50 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió SeO₂ (13,5 mg, 0,12 mmol), la reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 25,4 mg (50%) de **G-5** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **G-5** (25,4 mg, 0,03 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió MeONa (2,5 mg), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% CH₃CN/H₂O) dio 7,5 mg (58,1%) del **compuesto 5** como un sólido blanco. (300MHz, CD₃OD) δ 7,89 (t, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 2 H), 6,58 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 1 H) 3,71 -3,63 (m, 2 H), 3,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,40 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,01 -1,91 (m, 1H), 1,48 (q, *J* = 11,4 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 431 (M + H⁺).

Ejemplo 6



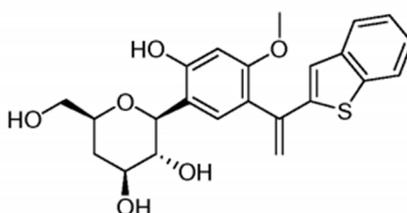
benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)-tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-4-hidroxi-2-metilfenilo)metanona (comp. 6)



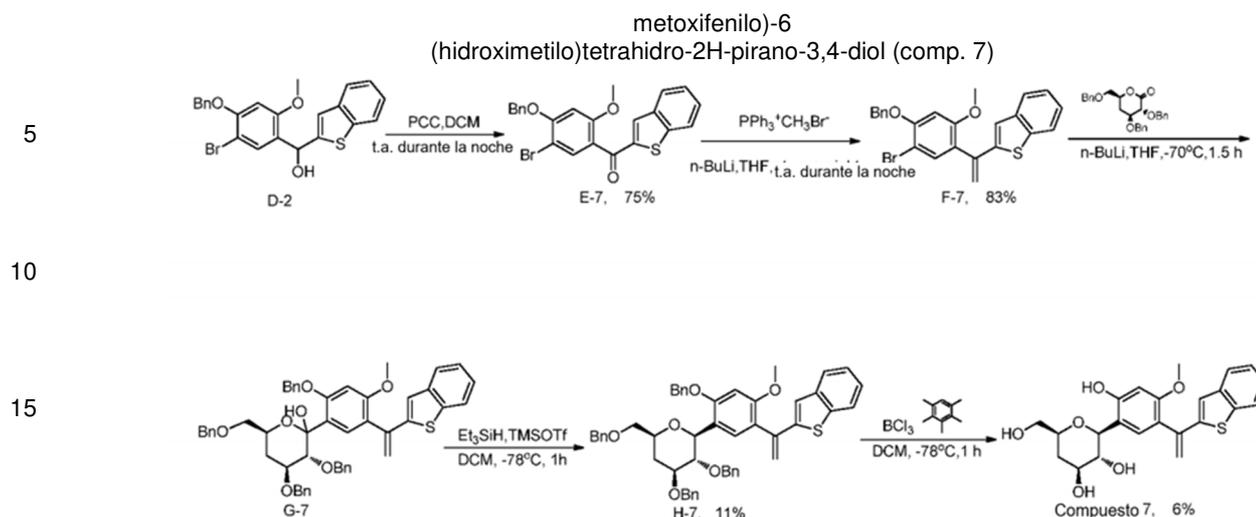
A una mezcla de **G-1** (600 mg, 0,79 mmol, 1 equiv 0,00) en dioxano (100 ml) se añadió SeO₂ (177 mg, 1,60 mmol, 2,02 equiv). La reacción se agitó durante 3 h a 100°C. Los sólidos se filtraron. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 550 mg (81%) de **H-1** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 793 (M+H₂O)⁺.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **H-1** (300 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10mL) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (600 mg) se le añadió BCl₃ (1 M en DCM, 6 ml) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 5 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%- 50% CH₃CN/H₂O) dieron 50 mg (34%) del **compuesto 6** como un sólido blanco. ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 7,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2 H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 2 H), 3,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3 H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,53 (q, *J* = 12,6 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 415 (M+H⁺).

Ejemplo 7



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-



A una mezcla de **D-2** (4 g, 8,78 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100 ml) se le añadió PCC (3 g, 13,92 mmol, 1,58 equiv.) en varios lotes a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 3 g (75%) de **E-7** como un sólido amarillo claro.

25

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de PPh₃CH₃Br (5,36 g, 15,06 mmol, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 6 ml, 2,00 equiv.) gota a gota a -78°C, la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Después, se añadió **E-7** (3,4 g, 7,50 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 2,8 g (83%) de **F-7** como un sólido blanco.

30

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **F-7** (300 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5M en hexano, 0,29 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C. Después, a esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (287 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv) en THF (2 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 700 mg (en bruto) de **G-7** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 827 (M+Na⁺).

35
40

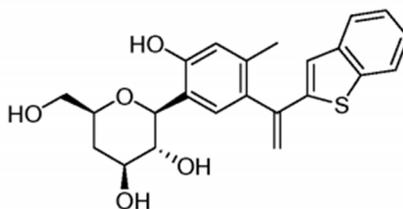
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-7** (660 mg, 0,82 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 mL) con Et₃SiH (104,7 mg, 0,90 mmol, 1,10 equiv.) TMSOTf (200,5 mg, 0,90 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1 h a 78°C. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 70 mg (1 %) de **H-7** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 811 (M+Na⁺).

45

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **H-7** (160 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 mL) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (320 mg, 2,16 mmol, se añadió 10,64 equiv) BCl₃ (1 M en DCM, 3,2 ml) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron 2 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% CH₃CN/H₂O) dio 5,2 mg (6%) del **compuesto 7** como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2 H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,25 (s, 2 H), 4,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 5 H), 3,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,35 (t, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 1,52 (q, *J* = 12,0 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na⁺).

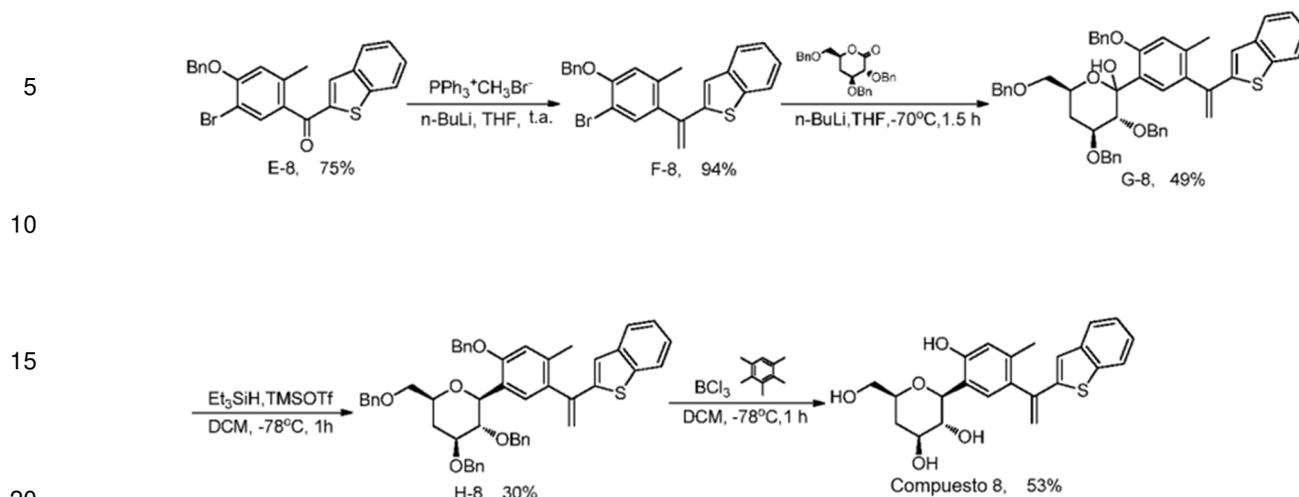
50
55

Ejemplo 8



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)vinilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6

(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 8)



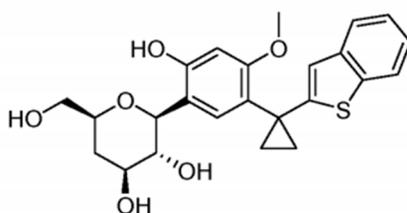
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (6 g, 16,85 mmol, 2,00 equiv) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 6,7 ml, 2,00 equiv) gota a gota a -78°C , la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C . Después, se añadió **E-8** (3 g, 6,86 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a -78°C . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 2,8 g (94%) de **F-8** como un sólido blanco.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **F-8** (300 mg, 0,69 mmol, 1,10 equiv.) en THF (5 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5M en hexano, 0,28 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C . Después, a esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (271 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv) en THF (2 ml) gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 240 mg (49%) de **G-8** como un aceite amarillo. MS (ES) *m/z*: 813 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-8** (240 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) con Et_3SiH (38,8 mg, 0,33 mmol, 1,10 equiv.) TMSOTf (74,3 mg, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 1 h a 78°C . $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 70 mg (30%) de **H-8** como un aceite amarillo. MS (ES) *m/z*: 795 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

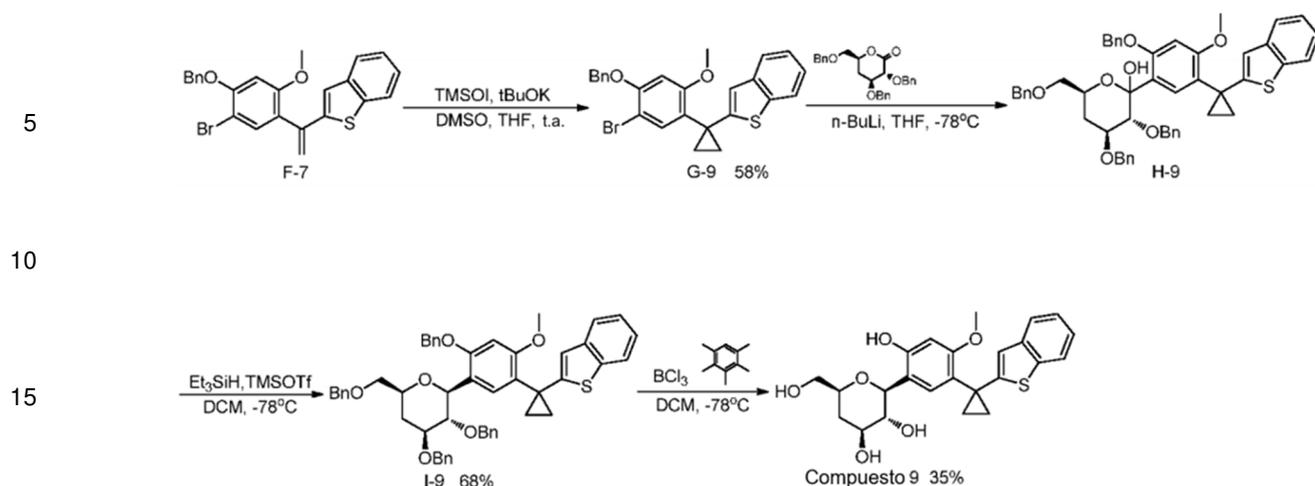
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **H-8** (70 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenzeno (140 mg, 0,94 mmol, 10,43 equiv) se añadió BCl_3 (1 M en DCM, 1,4 ml) a -78°C . La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadieron 2 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) dieron 20 mg (53%) del **compuesto 8** como un sólido blanco. H-RMN (300MHz, CD_3CN) δ 7,84 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,34- 7,31 (m, 2 H), 7,13 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 5 H), 3,53 (q, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 1,50 (q, $J = 12,6$ Hz, 1 H). MS (ES) *m/z*: 435 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

50 Ejemplo 9



60 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 9)

65



Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de yoduro de trimetilo sulfoxonio yoduro (1,95 g, 8,86 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió (terc-butoxi)potasio (1 M en THF, 8,9 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió F-7 (800 mg, 1,77 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 480 mg (58%) de G-9 como un sólido blanco.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-9** (331 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,29 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C. Después, a esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (287 mg, 0,66 mmol, 1 equiv.) en THF (2 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 300 mg (en bruto) de **H-9** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 841 (M+Na⁺).

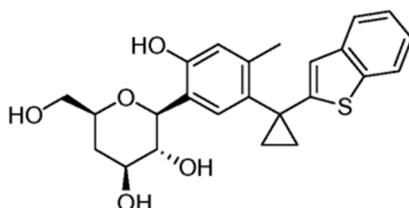
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **H-9** (300 mg, 0,37 mmol, 1 equiv) en diclorometano (10ml) con Et₃SiH (63,8 mg, 0,55 mmol, 1,50 equiv) se le añadió TMSOTf (122 mg, 1,50 equiv.) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1 h a 78°C. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 200 mg (68%) de **I-9** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 825 (M+Na⁺).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **I-9** (200 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 mL) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (400 mg, 2,70 mmol, se añadió 10,83 equiv) BCl₃ (1 M en DCM, 4,0 ml) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron 2 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% CH₃CN/H₂O) dio 39 mg (35%) del **compuesto 9** como un sólido rosa. H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 2 H), 6,81 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3 H), 3,75-3,70 (m, 2 H), 3,62-3,61 (m, 2 H), 3,49 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 1,57 (q, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H). MS (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).

Ejemplo 10

50

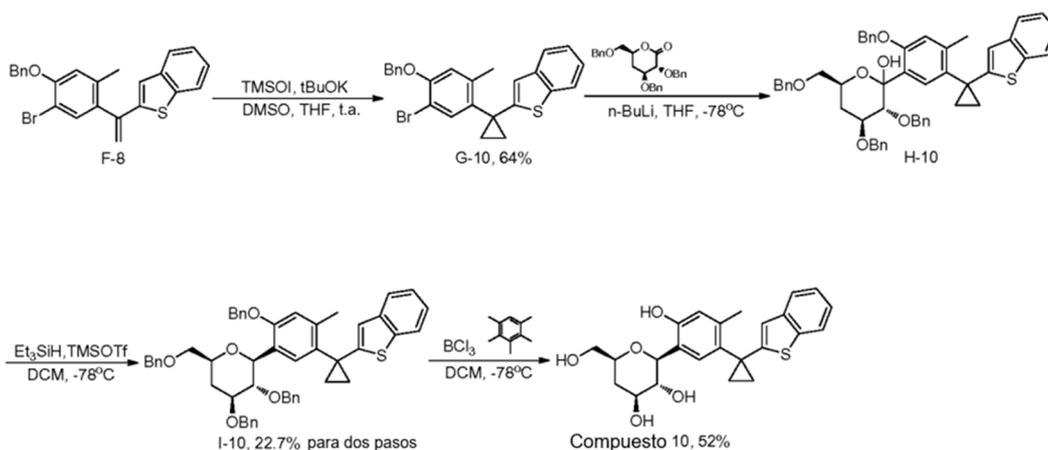
55



60

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(1-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)ciclopropilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahydro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 10)

65



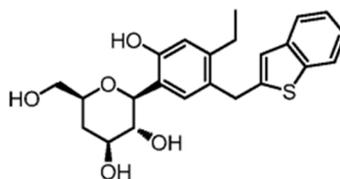
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de yoduro de trimetilsulfonio (2,55 g, 11,59 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió (terc-butoxi)-potasio (1 M en THF, 12 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió F-8 (1,0 g, 2,30 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 660 mg (64%) de G-10 como un aceite amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-10** (200 mg, 0,45 mmol, 1,10 equiv.) en THF (5 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,179 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C. Después, a esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (192,9 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) en THF (2 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración dio 360 mg (crudo) de **H-10** como aceite amarillo. MS (ES) m/z: 825 (M+Na⁺).

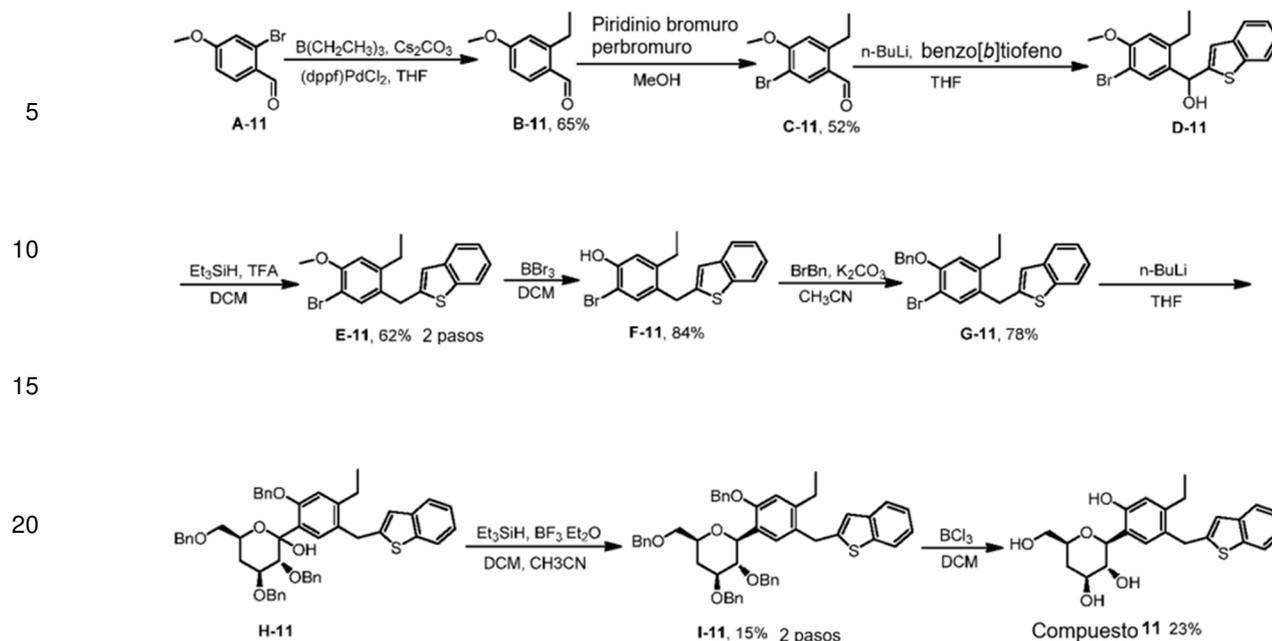
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **H-10** (360 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) con Et₃SiH (155,4 mg, 1,34 mmol, 3,00 equiv.) BF₃·Et₂O (190,2 mg, 1,34 mmol, 3,00 equiv.) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 80 mg (22,7% para dos pasos) de **I-10** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 809 (M+Na⁺).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **I-10** (80 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenzene (160 mg, 1,08 mmol, 10,83 equiv) se añadió BCl₃ (1 M en DCM, 1,6 ml) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron 2 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% CH₃CN/H₂O) dio 23 mg (52%) del **compuesto 10** como un sólido rosa. H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,407 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 2 H), 6,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2 H), 3,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,50 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 3 H), 2,05 (dd, *J* = 14,1, 6,6 Hz, 1H), 1,59 (q, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,46-1,42 (m, 4 H). MS (ES) m/z: 449 (M+Na⁺).

Ejemplo 11



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 11)



Con una atmósfera inerte de nitrógeno, una solución de **A-11** (6 g, 27,91 mmol), $B(CH_2CH_3)_3$ (4,1 g, 41,86 mmol) y Cs_2CO_3 (27,3 g, 83,72 mmol) en THF (100 ml) se trató con $(dppf)PdCl_2$ (2,3 g, 2,79 mmol). La reacción se agitó a 68°C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) dieron 3,0 g (65%) de **B-11** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **B-11** (3,0 g, 18,27 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (6,0 g, 18,94 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con 1 N HCl, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) dieron 2,3 g (52%) de **C-11** como un aceite amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de 1-benzotiofeno (1,52 g, 11,33 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $n-BuLi$ (5 ml, 2,5N) gota a gota a -78°C, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después, se añadió **C-11** (2,3 g, 9,54 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. NH_4Cl/H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice dieron 3,7 g (en bruto) de **D-11** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **D-11** (3,7 g, crudo) en diclorometano (40 ml) con Et_3SiH (2,2 g, 19,18 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (2,3 g, 19,91 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 3 h. $NaHCO_3/H_2O$ se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:20) dieron 2,1 g (62%) de **E-11** como un sólido blanco.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **E-11** (1,7 g, 4,71 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadió BBr_3 (3,5 g, 14,13 mmol) a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. $NaHCO_3/H_2O$ se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:20) dio 1,3 g (84%) de **F-11** como un aceite amarillo.

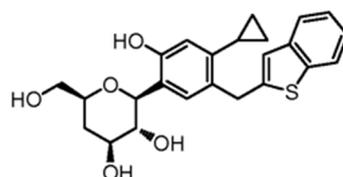
A una mezcla de **F-11** (1,3 g, 3,74 mmol) en CH_3CN (20 ml) con K_2CO_3 se añadió (1,6 g, 11,21 mmol) $BnBr$ (960 mg, 5,61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:20) dieron 1,3 g (78%) de **G-11** como un aceite amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-11** (300 mg, 0,69 mmol) en THF (5 ml) se añadió $n-BuLi$ (0,25 ml, 2,5 N) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. A esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metil]oxano-2-ona (250 mg, 0,58 mmol) a -78°C. La reacción se agitó durante 2 h a -78°C. NH_4Cl/H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración dio 490 mg (crudo) de **H-11** como un sólido amarillo.

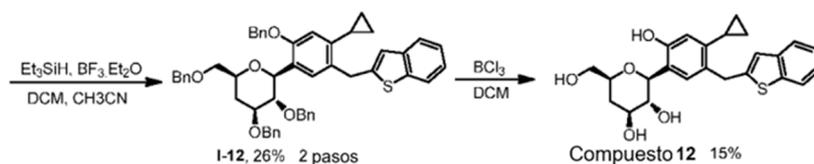
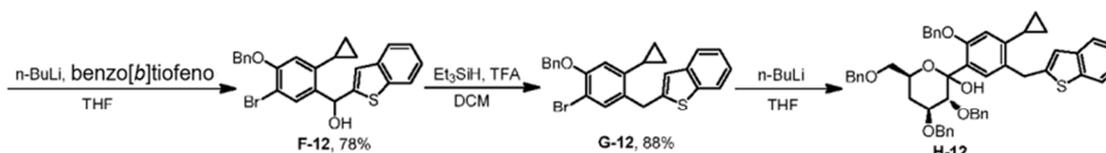
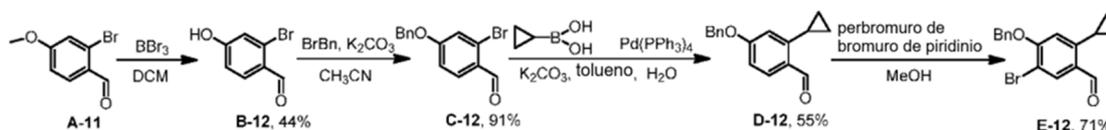
A una mezcla de **I-11** (490 mg, crudo) en DCM/CH₃CN (5/5 ml) con Et₃SiH (142 mg, 1,22 mmol) se le añadió BF₃·Et₂O (133 mg, 0,93 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 2 h a 0°C. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:5) dieron 81 mg (15%) de **J-11** como un aceite amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **J-11** (81 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (200 mg) se añadió BCl₃ (2 ml 1 M/L en DCM) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 3 ml de metanol. La mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativo con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): columna, SunFire Prep C18, 5µm, 19x100 mm; fase móvil: agua en 0,05% TFA y CH₃CN (30% CH₃CN hasta 48% en 15 min, hasta 100% en 1 min, hasta 30% en 1 min); Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 10 mg (23%) del compuesto **11** como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,18-7,08 (m, 3 H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 2 H), 3,66-3,57 (m, 2 H), 3,50-3,46 (m, 2 H), 3,37 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,92 (dd, *J* = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 1,44 (q, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 437 (M+Na⁺).

Ejemplo 12



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[*b*]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 12)



Con una atmósfera inerte de nitrógeno a una mezcla de **A-11** (16 g, 74,40 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió BBr₃ (22 ml, 4 M en DCM) a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato 1:5/éter de petróleo) dieron 6,6 g (44%) de **B-12** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **B-12** (6,6 g, 32,83 mmol) en CH₃CN (65 ml) con K₂CO₃ (13,7 g, 98,84 mmol) se le añadió BnBr (6,8 g, 39,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) dieron 8,7 g (91%) de **C-12** como un sólido amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, una solución de **C-12** (8,4 g, 28,85 mmol), ácido ciclopropilborónico (3 g, 34,93 mmol) y K₂CO₃ (12 g, 86,82 mmol) en tolueno/H₂O (90 ml/9 ml) se trató con Pd(PPh₃)₄ (3,4 g, 2,90 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. La concentración y la

5 cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) dieron 4,0 g (55%) de **D-12** como un aceite amarillo.

5 A una mezcla de **D-12** (1,5 g, 5,95 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (2,0 g, 6,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con 1N HCl, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de petróleo/éter 1:10) dieron 1,4 g (71%) de **E-12** como un sólido blanco.

10 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de 1-benzotiofeno (490 mg, 3,65 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,5 ml, 2,5 N) gota a gota a -78°C, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después, se añadió **E-12** (1 g, 3,02 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó durante 2 h a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (1:5 acetato de etilo/éter de petróleo) dio 1,1 g (78%) de **F-12** como aceite amarillo.

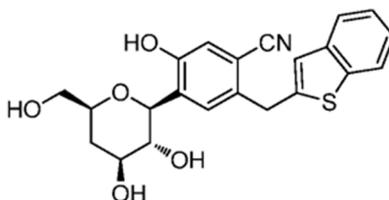
20 A una mezcla de **F-12** (1,1 g, 2,36 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió Et₃SiH (640 mg, 5,50 mmol) y ácido trifluoroacético (650 mg, 5,70 mmol) gota a gota con agitación a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 h. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:20) dieron 930 mg (88%) de **G-12** como un sólido amarillo.

25 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-12** (320 mg, 0,71 mmol) en THF (5 ml) se añadió *n*-BuLi (0,26 ml, 2,5 N) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Luego, a esto se le añadió (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metil]oxano-2-ona (260 mg, 0,60 mmol) a -78°C. La reacción se agitó durante 2 h a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración dio 520 mg (en bruto) de **H-12** como un sólido amarillo.

30 A una mezcla de **H-12** (520 mg, en bruto) en DCM/CH₃CN (5/5 ml) con Et₃SiH (150 mg, 1,29 mmol) se añadió BF₃.Et₂O (140 mg, 1,00 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. NaHCO₃/H₂O se añadió y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:5) dio 120 mg (26%) de **I-12** como un aceite amarillo.

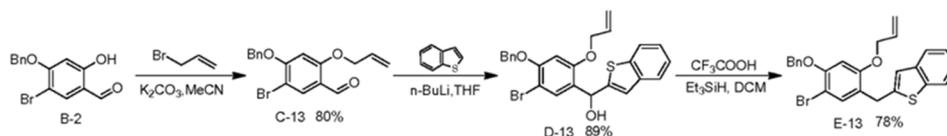
35 Con una atmósfera inerte de nitrógeno a una mezcla de **I-12** (120 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (240 mg) se añadió BCl₃ (2,5 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 3 ml de metanol. La mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): columna, SunFire Prep C18, 5µm, 19*100 mm; fase móvil: agua en 0,05% TFA y CH₃CN (30% CH₃CN hasta 48% en 15 min, hasta 100% en 1 min, hasta 30% en 1 min); Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 10 mg (15%) del compuesto 12 como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD). δ 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 3 H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 3,62-3,56 (m, 2 H), 3,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 3,35 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,90-1,89 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,43 (q, *J* = 12,6 Hz, 1H), 0,78-0,73 (m, 2 H), 0,50-0,44 (m, 2 H); MS (ES) *m/z*: 449 (M+Na⁺).

Ejemplo 13

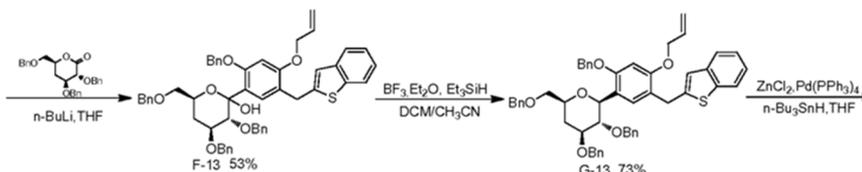


55 2-(benzo[*b*]tiofeno-2-ilmetilo)-4-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)-tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-5-hidroxibenzonitrilo (comp. 13)

5

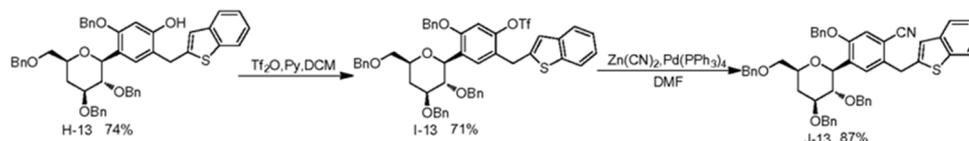


10



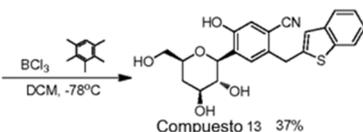
15

20



25

30



35

A una mezcla de **B-2** (4 g, 13,02 mmol) en acetonitrilo (100 ml) con carbonato de potasio (5,4 g, 39,07 mmol) se añadió 3-bromoprop-1-eno (2,4 g, 19,84 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se concentraron y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dio 3,6 g (80%) de **C-13** como un sólido amarillo claro.

40

Con una atmósfera inerte de nitrógeno a una mezcla de 1-benzotiofeno (600 mg, 4,47 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,8 ml) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . Después, se añadió gota a gota **C-13** (1,3 g, 3,74 mmol) en THF (3 ml) a -78°C . La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (3:1 PE/EtOAc) dieron 1,6 g (89%) de **D-13** como un aceite amarillo.

45

Una solución de **D-13** (1,6 g, 3,32 mmol) en diclorometano (20 mL) con Et_3SiH (1,2 g, 10,32 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (760 mg, 6,72 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 1,2 g (78%) de **E-13** como un aceite amarillo.

50

Con una atmósfera inerte de nitrógeno a una mezcla de **E-13** (829 mg, 1,78 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,7 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . A la mezcla se le añadió una solución de (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metil]oxano-2-ona (700 mg, 1,62 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (3:1 PE/EtOAc) dieron 700 mg (53%) de **F-13** como un aceite amarillo.

60

Una solución de **F-13** (700 mg, 0,85 mmol) en diclorometano (10 ml) con Et_3SiH (297 mg, 2,55 mmol) se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (242 mg, 1,70 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 500 mg (73%) de **G-13** como un aceite amarillo.

65

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-13** (500 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió ZnCl_2 (212 mg, 1,56 mmol), la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (180 mg, 0,16 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esto se añadió *n*-

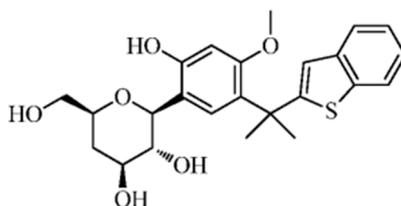
Bu₃SnH (728 mg, 2,49 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con HCl al 1%, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1 PE/EtOAc) dieron 350 mg (74%) de **H-13** como un aceite amarillo.

Una solución de **H-13** (300 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (15 ml) con piridina (93 mg, 1,18 mmol) se trató con (trifluorometano) sulfonyl trifluorometanosulfonato (222 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 250 mg (71%) de **I-13** como un aceite amarillo.

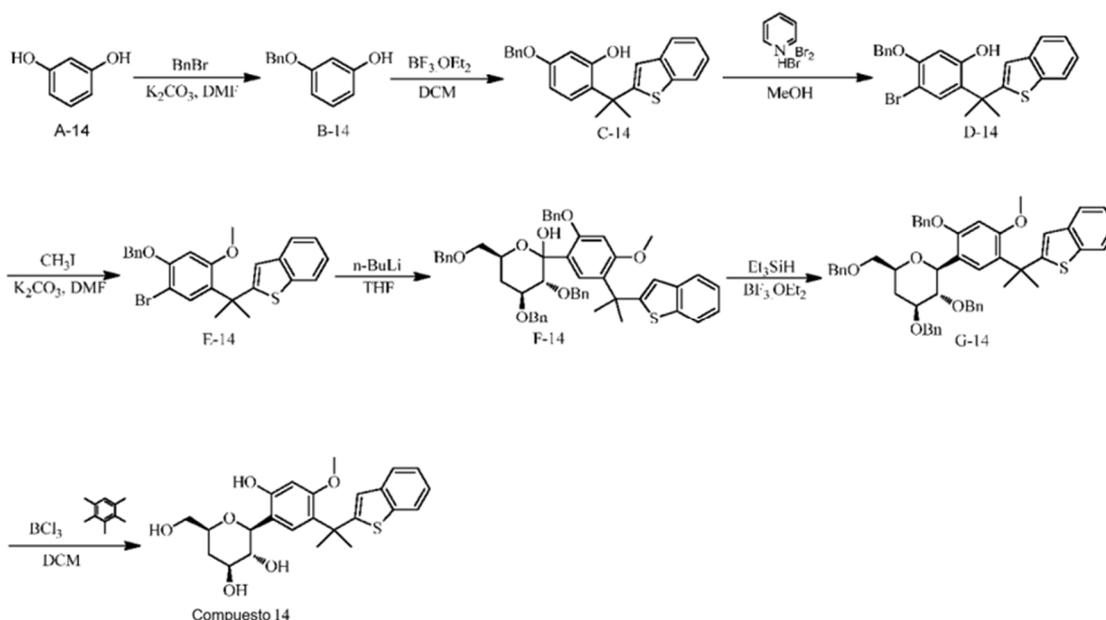
Una solución de **I-13** (200 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) con Zn(CN)₂ (260 mg, 2,24 mmol) se trató con Pd(PPh₃)₄ (516 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 80°C. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1, PE/EtOAc) dieron 150 mg (87%) de **J-13** como un aceite amarillo.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **J-13** (150 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió BBr₃ (3 ml, 20,00 equiv.) A -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. Methol fue agregado. La concentración y la cromatografía en columna C18 (1:2 MeCN/H₂O) dieron 29,8 mg (37%) del **compuesto 13** como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 2 H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,77- 3,68 (m, 2 H), 3,60 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 1,56 (q, J = 9,3 Hz, 1 H). MS (ES) m/z: 434 (M+Na⁺)

Ejemplo 14



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)-tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,



A una mezcla de **A-14** (4,0 g, 36,4 mmol) en acetona (50 ml) con K₂CO₄ (7,7 g, 56 mmol) se añadió BnBr (4,75 g, 28 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 80°C. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía

sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 6 g (83%) de **B-14** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,23 (m, 5 H), 7,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2 H).

5 A una mezcla de **B-14** (300 mg, 1,5 mmol) en DCM con 2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ol (288 mg, 1,5 mmol) se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (106 mg, 0,75 mmol) a -78°C , la reacción se agitó durante 3 h a -78°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 320 mg (59%) de **C-14** como un sólido blanco.

10 A una mezcla de **C-14** (1,9 g, 5,07 mmol) en metanol (20 mL) se añadió perbromuro de bromhidrato de piridinio (1,6 g, 5,02 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 3 h a 0°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (4:1 PE/EtOAc) dieron 2,0 g (87%) de **D-14** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,21 (m, 1 1 H), 6,46 (s, 1H), 5,07 (s, 2 H), 1,80 (s, 6 H).

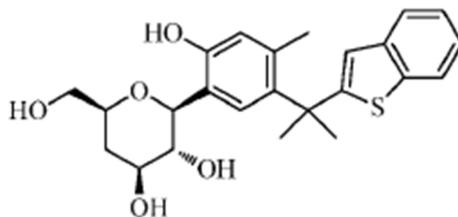
15 A una mezcla de **D-14** (1,2 g, 2,65 mmol) en DMF (10 mL) con carbonato de potasio (1,1 g, 7,96 mmol) se le añadió yodometano (1,13 g, 7,96 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 1,1 g (89%) de **E-14** como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 - 7,18 (m, 10 H), 6,91 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,14 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 1,78 (s, 6 H).

20 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a la solución de **E-14** (340 mg, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió *n*-BnLi (2,5 M en hexano, 0,35 ml) a -78°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . A la mezcla se le añadió una solución de (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]oxano-2-ona (346 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dio 450 mg (75%) de **F-14** como aceite amarillo.

25 A una mezcla de **F-14** (450 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (5 ml) y CH_3CN (5 ml) con Et_3SiH (124 mg, 1,07 mmol) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (152 mg, 1,07 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 3 h a 0°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 150 mg (34%) de **G-14** como un aceite amarillo.

30 A una mezcla de **G-14** (210 mg, 0,26 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (420) en diclorometano (5 ml) se le añadió BCl_3 (1 M en DCM, 4,2 ml) a -78°C con una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió metanol. La concentración y la cromatografía en columna C18 (1:2 MeCN/ H_2O) dieron 26,3 mg (23%) del **compuesto 14** como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 3 H), 7,01 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 9,9$, 1H), 3,70-3,64 (m, 2 H), 3,54 (t, $J = 3,6$ Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,36 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,57 (s, 6 H), 1,51 (q, $J = 12,6$ Hz, 1 H) MS (ES) m/z : 467 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

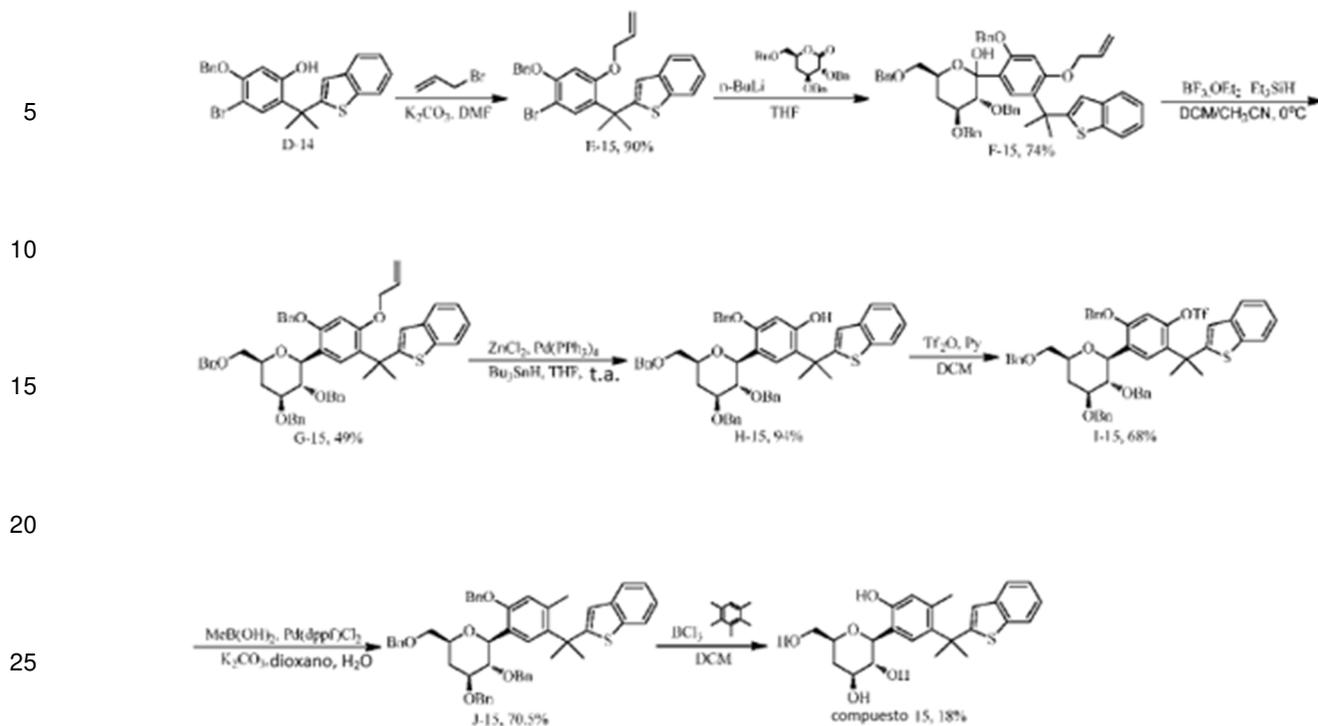
Ejemplo 15



55 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilo)propano-2-ilo)-2-hidroxi-4-metilo-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 15)

60

65



30 A una mezcla de **D-1** (560 mg, 1,23 mmol) y carbonato de potasio (256,5 mg, 1,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 3-bromoprop-1-eno (223 mg, 1,86 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 550 mg de **E-15** como un aceite amarillo.

35 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a la solución de **E-15** (550 mg, 1,11 mmol, 1,20 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 0,4 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. A la mezcla se le añadió una solución de (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metil]oxano-2-ona (412 mg, 0,95 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 2 h a -78°C. NH₄Cl/H₂O se añadió, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 600 mg (75%) de **F-15** como un aceite amarillo.

45 A una mezcla de **F-15** (600 mg, 0,71 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (5 ml) y CH₃CN (5 ml) con Et₃SiH (324 mg, 2,79 mmol, 3,00 equiv.) se añadió BF₃.OEt₂ (216 mg, 1,52 mmol, 2,00 equiv.) a 0°C. La reacción se agitó durante 3 h a 0°C. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 280 mg (49%) de **G-15** como un aceite amarillo.

50 A una mezcla de **G-15** (280 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió ZnCl₂ (116 mg, 0,85 mmol, 2,50 equiv), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (98 mg, 0,25 equiv.), La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. luego, se añadió Bu₃SnH (393 mg, 1,36 mmol, 4,00 equiv.), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con HCl al 1%, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 250 mg (94%) de **H-15** como un aceite amarillo.

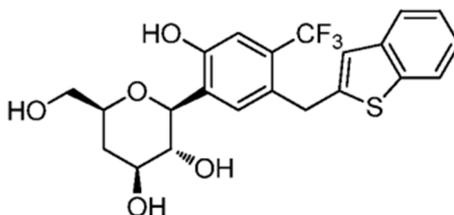
60 A una mezcla de **H-15** (250 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (3 ml) con piridina (50 mg, 0,63 mmol, 2,00 equiv.) se añadió Tf₂O (134 mg, 0,47 mmol, 1,50 equiv.) a 0°C, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 200 mg (68%) de **I-16** como un aceite amarillo.

65 A una mezcla de **I-16** (150 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv.), MeB(OH)₂ (15 mg, 0,25 mmol, 1,50 equiv.) y carbonato de potasio (45 mg, 0,33 mmol, 2,00 equiv.) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,02 mmol, 0,10 equiv.) con una atmósfera inerte de nitrógeno, la reacción se agitó a 100°C durante 4 h, agua se añadió, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄.

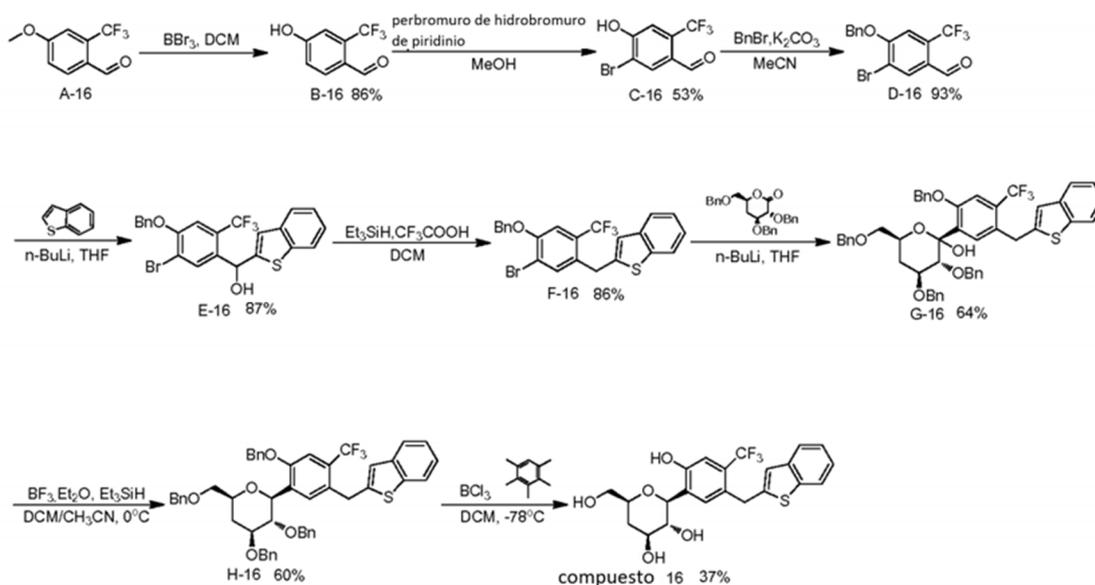
La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 120 mg (70,5%) de **J-15** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **J-15** (120 mg, 0,15 mmol) y 1,2,3,4,5- pentametilbenzo (240 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió BCl_3 (1 M en DCM, 2,4 ml) a -78°C con una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió metanol. La concentración y la cromatografía en columna C18 (1:2 MeCN/ H_2O) dieron 11,9 mg (18%) del **compuesto 15** como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 2 H), 7,00 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 9,6$ Hz), 3,80-3,68 (m, 2 H), 3,64-3,62 (m, 2 H), 3,56 (t, $J = 9,3$ Hz), 2,06 (m, 1H), 1,95 (s, 3 H), 1,80 (s, 6 H), 1,58 (q, $J = 11$ 0,0 Hz, 1 H). MS (ES) m/z: 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 16



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-trifluorometilo-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 16)



A una mezcla de **A-16** (2 g, 9,80 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió BBr_3 (4 M en DCM, 2 ml) a -78°C . La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1 PE/EtOAc) dieron 1,6 g (86%) de **B-16** como un sólido blanco.

A una mezcla de **B-16** (1,6 g, 8,42 mmol) en metanol (30 mL) se añadió perbromure de bromhidrato de piridinio (2,7 g, 8,47 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (3:1 hexano/EtOAc) dieron 1,2 g (53%) de **C-16** como un sólido blanco.

A una mezcla de **C-16** (800 mg, 2,97 mmol) en MeCN (30 ml) con carbonato de potasio (1,23 g, 8,90 mmol) se añadió BnBr (763 mg, 4,46 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 85°C . Los sólidos se filtraron. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 hexano/EtOAc) dieron 1 g (94%) de **D-16** como un sólido blanco.

A una mezcla de 1-benzotiofeno (410 mg, 3,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,23 ml) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se añadió **D-16** (1 g, 2,78 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 .

La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (3:1 PE/EtOAc) dieron 2 g (87%) de **E-16** como aceite amarillo.

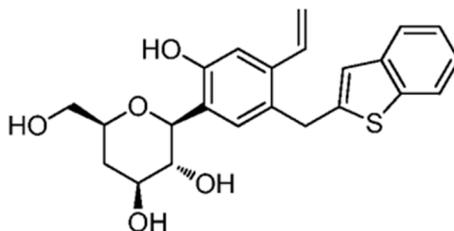
A una mezcla de **E-16** (1,2 g, 2,43 mmol) en diclorometano (30 ml) con Et_3SiH (847 mg, 7,28 mmol) se le añadió CF_3COOH (555 mg, 4,87 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dio 1,0 g (86%) de **F-16** como un sólido blanco.

A una mezcla de **F-16** (238 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 0,2 ml) a -78°C . La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78°C . Después, una solución de (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)-metilo]-5-metilideno-oxano-2-ona (222 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (3:1 PE/EtOAc) dieron 270 mg (64%) de **G-16** como un aceite amarillo.

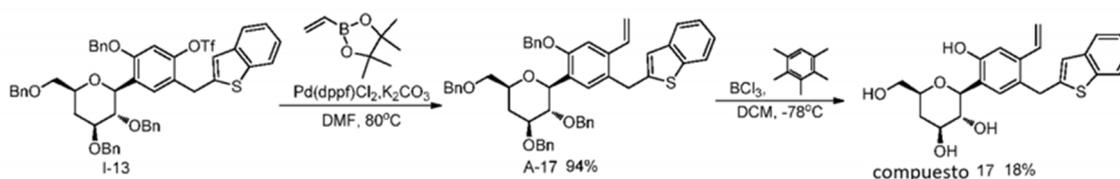
Una solución de **G-16** (200 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) con Et_3SiH (55,9 mg, 0,48 mmol) se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (68,4 mg, 0,48 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 1 hora a 0°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dio 140 mg (71%) de **H-16** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **H-16** (100 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (10 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (100 mg, 0,67 mmol) se añadió BCl_3 (1 M en DCM, 0,2 mL) a -78°C . La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió metanol. La concentración y la cromatografía en columna C18 (1:1 MeCN/ H_2O) dieron 20 mg (35%) del compuesto 16 como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (s, 2 H), 7,32-7,21 (m, 2 H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2 H), 3,72-3,63 (m, 2 H), 3,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,53 (q, $J = 12,6$ Hz, 1 H) MS (ES) m/z : 477 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 17



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(2-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroxilo-metilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 17)

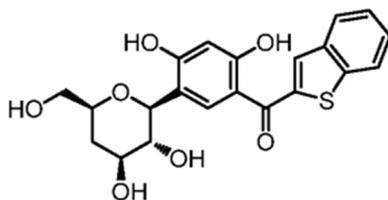


A una mezcla de **I-13** (270 mg, 0,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 2-etenilo-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (93 mg, 0,60 mmol), carbonato de potasio (126 mg, 0,91 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a 80°C . Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EtOAc) dieron 220 mg (94%) de **A-17** como un aceite amarillo.

A una mezcla de **A-17** (120 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (10 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (240 mg, 1,62 mmol) se añadió BCl_3 (2,4 ml, 2,4 mmol) a -78°C . La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió metanol. La concentración y la cromatografía en columna C18 (1:2 MeCN/ H_2O) dio 11 mg (18%) del **compuesto 17** como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 3 H), 7,02 (s, 1H), 6,97-6,84 (m, 3 H), 5,59 (dd, $J = 17,4, 1,2$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 2 H), 3,57-3,55 (m, 2 H), 3,42 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 12,6, 3,6$ Hz, 1H), 1,51 (q, $J = 12,6$ Hz, 1 H). MS (ES) m/z : 435 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 18

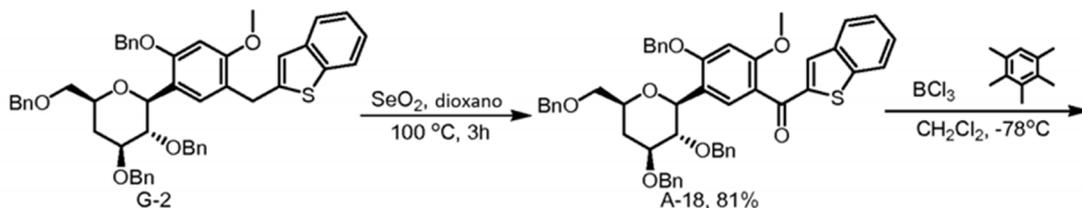
5



10

benzo[b]tiofeno-2-ilo(5-((2S,3R,4S,6S)-3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)-2,4-dihidroxifenilo)metanona (comp. 18)

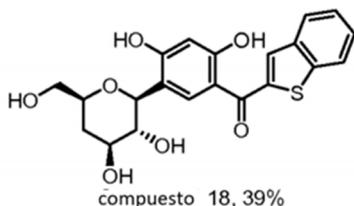
15



20

25

30



35

A una mezcla de **G-2** (613 mg, 0,79 mmol, 1 equiv 0,00) en dioxano (100 ml) se añadió SeO_2 (177 mg, 1,60 mmol, 2,02 equiv). La reacción se agitó durante 3 h a 100°C. Los sólidos se filtraron. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1, PE/EA) dieron 505,5 mg (81%) de **A-18** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 793 (M+H₂O)⁺.

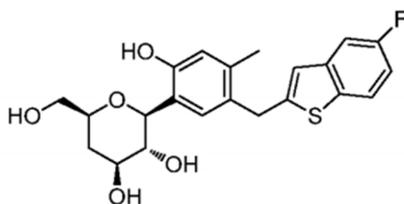
40

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **A-18** (300 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (10 ml) con 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (600 mg) se añadió BCl_3 (1 M en DCM, 6 ml) a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 5 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en C18 (10%-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) dio 61,6 mg (39%) del compuesto 18 como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 2 H), 8,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,54-7,47 (m, 2 H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 2 H), 3,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,48 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,51 (q, $J = 11,2$ Hz, 1 H). MS (ES) m/z: 417 (M+H⁺)

45

Ejemplo 19

50

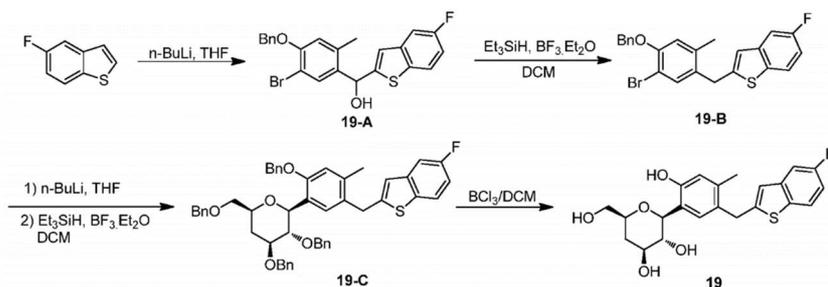


55

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilo-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 19)

60

65



5

10

15

20

A 5-fluoro-benzo[b]tiofeno (697 mg, 4,58 mmol) en 3,5 ml de THF anhidro a -78°C bajo argón se añadió *n*-BuLi (2,86 ml, 1,6 M en hexanos) y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 1 h, luego se añadió 4-(benciloxi)-5-bromo-2-metilbenzaldehído (1,4 g, 4,58 mmol) en 2,5 ml de THF gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, se dejó en el congelador a -30°C durante la noche. Luego se apagó con solución ac. De NH_4Cl , extraída con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%) para producir 1,99 g (95%) de **19-A** como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 9,1, 5,1$ Hz, 1H), 7,46-7,51 (2 H), 7,40 (m, 2 H), 7,31 -7,36 (2 H), 7,06 (td, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2 H), 2,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3 H). MS (ES) 480,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

25

30

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con **19-A** (1,99 g, 4,35 mmol) y se añadieron 40 ml de DCM. La mezcla se desgasificó y se puso bajo argón. A la mezcla se le añadió trietilsilano (1,74 ml, 10,90 mmol) a 0°C , seguido de la adición gota a gota de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,82 ml, 6,53 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitada a 0°C durante 1 h. NaHCO_3 acuoso saturado se añadió y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (80 g de columna Combiflash, EtOAc/heptano: 0>>>5%) a proporcionar 1,82 g (94,7%) de **19-B** como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,63 (dd, $J = 8,59, 4,55$ Hz, 1H), 7,46-7,51 (2 H), 7,37-7,43 (3 H), 7,33 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,60, 2,53$ Hz, 1H), 7,00 (td, $J = 8,59, 2,53$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,14 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H). MS (ES) 463,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

35

40

45

50

El compuesto **19-B** (417 mg, 0,95 mmol) se disolvió en 3 ml de THF anhidro, se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco con acetona. La solución se desgasificó y se sometió a argón. A la solución anterior se le añadió *n*-BuLi (0,59 ml, 1,6 M en hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió lactona (408,6 mg, 0,95 mmol) en 2 ml de THF anhidro gota a gota y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 4 h, se inactivó con agua. NH_4Cl , extraído con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío durante 2 h, luego se disolvió en 15 ml de DCM anhidro, se enfrió a -78°C , se desgasificó y se volvió a llenar con argón. A la solución se le añadieron 0,64 ml de trietilsilano (3,97 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 minutos, luego se añadieron 0,24 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos, se calentó a 0°C (baño de hielo) y se agitó a 0°C durante 2 h. Se enfrió con solución ac. Saturada de NaHCO_3 , extraída con DCM tres veces. Los extractos se secaron con Na_2SO_4 y el agente de secado se filtró. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>> 15%) para producir 350 mg (47,6% en dos pasos) de **19-C** como un gel incoloro (espuma blanca después de secar al vacío). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,52 (dd, $J = 8,59, 4,55$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (2H), 7,23-7,35 (14H), 7,10-7,21 (4H), 6,96 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 9,09, 2,53$ Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,78 (br, 1H), 4,68 (q, $J = 11,62$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J = 10,61$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,07-4,21 (3H), 3,71-3,81 (m, 3H), 3,61 (dd, $J = 10,11, 5,05$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 10,11, 5,56$ Hz, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (q, $J = 11,62$ Hz, 1 H). MS (ES) 801,15 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

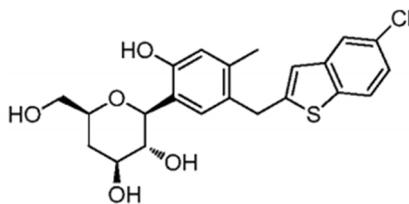
55

60

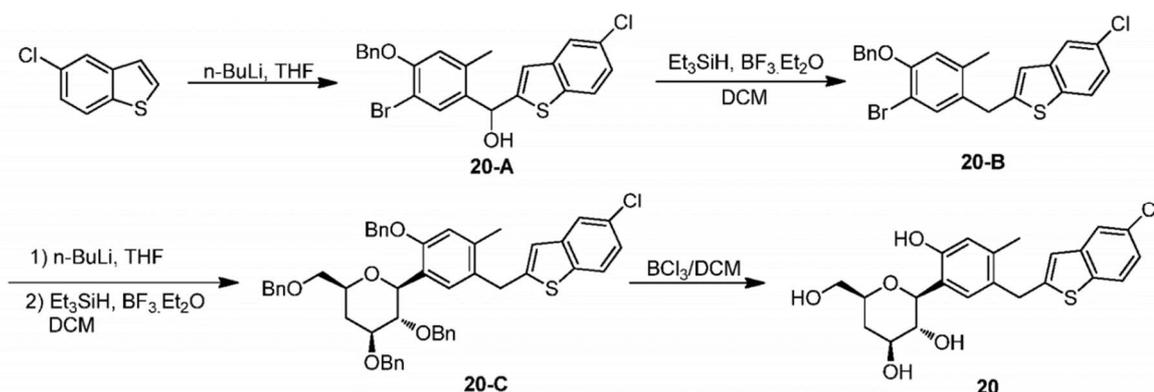
65

A una mezcla de **19-C** (131 mg, 0,17 mmol) y se añadió pentametilbenceno (249 mg, 1 0,7 mmol) en DCM (5 ml) BCl_3 (1 ml, 1 M en DCM) a -78°C bajo argón. La mezcla parduzca resultante se agitó a esa temperatura durante 1,5 h, se inactivó con MeOH (1 ml). Después de agitar durante 10 minutos, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptanos: 0>>>100%, luego MeOH/EtOAc al 5%) para dar 58,1 mg (82%) de 19 como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,09, 5,05$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 9,60, 2,53$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (td, $J = 9,60, 2,53$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,22 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,43-3,71 (m, 6H), 3,33 (d, $J = 3,03$ Hz, 1H), 2,80 (br, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,89 (dd, $J = 12,13, 4,55$ Hz, 1H), 1,58 (q, $J = 11,62$ Hz, 1 H). MS (ES) 441,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 20



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilo-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 20)



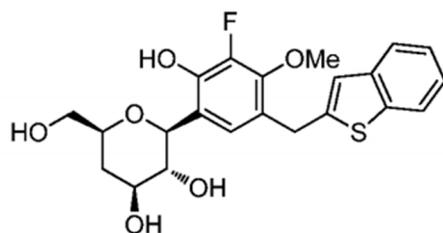
A 5-cloro-benzo[b]tiofeno (702 mg, 4,16 mmol) en 3,5 ml de THF anhidro a -78°C bajo argón se añadió *n*-BuLi (2,6 ml, 1,6 M en hexanos) y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 1 h, luego se añadió 4-(benciloxi)-5-bromo-2-metilbenzaldehído (1,27 g, 4,16 mmol) en 2,5 ml de THF gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se dejó en el congelador a -30°C durante la noche. Luego se apagó con solución ac. de NH_4Cl , extraída con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%) para dar 1,77 g (89,7%) de **20-A** como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,45-7,51 (2H), 7,36-7,43 (2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,08, 2,02$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,60 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). MS (ES) 495,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con **20-A** (1,77 g, 3,74 mmol) y se añadieron 40 ml de DCM. La mezcla se desgasificó y se puso bajo argón. A la mezcla se le añadió trietilsilano (1,49 ml, 9,34 mmol) a 0°C , seguido de la adición gota a gota de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,71 ml, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitada a 0°C durante 1 h. Se añadió NaHCC acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (80 g de columna Combiflash, EtOAc/heptano: 0>>>5%) para proporcionar 1,56 g (91,2%) de **20-B** como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,46-7,52 (2H), 7,37-7,43 (3H), 7,33 (t, $J = 7,07$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,59, 2,02$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). MS (ES) 480,90 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

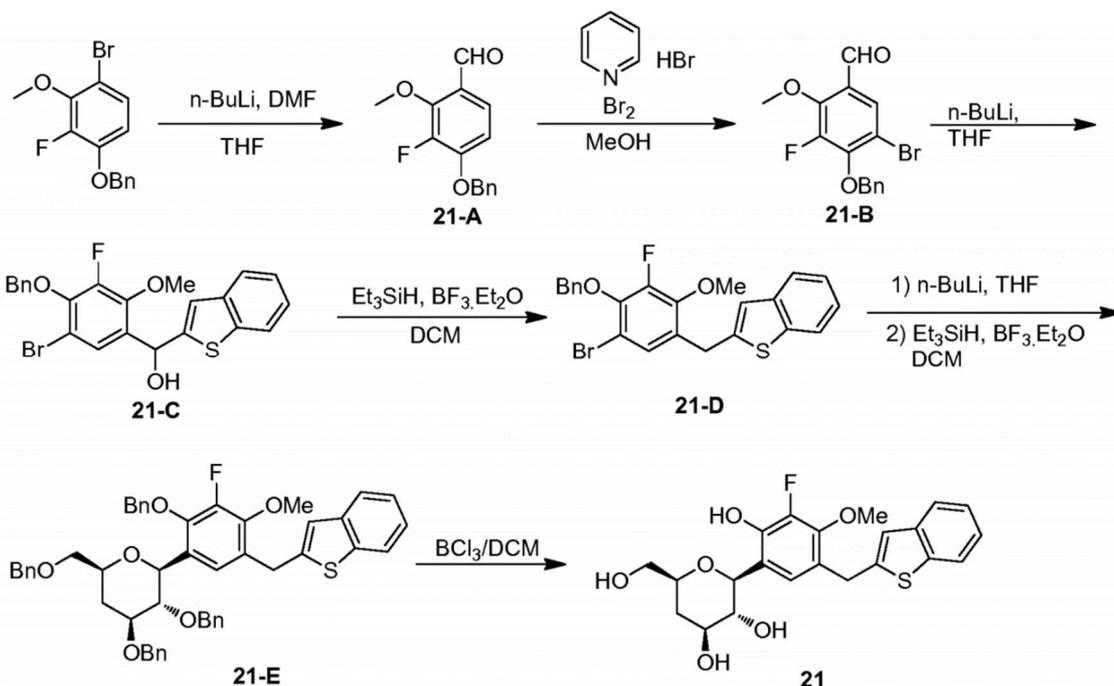
El compuesto **20-B** (363,5 mg, 0,79 mmol) se disolvió en 3 ml de THF anhidro, se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco con acetona. La solución se desgasificó y se sometió a argón. A la solución anterior se le añadió *n*-BuLi (0,50 ml, 1,6 M en hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió lactona (343,4 mg, 0,79 mmol) en 2 ml de THF anhidro gota a gota y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 4 h, se inactivó con agua con NH_4Cl , se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío durante 2 h, luego se disolvió en 8 ml de ACN anhidro, se enfrió a 0°C , se desgasificó y se volvió a llenar con argón. A la solución se añadió 0,38 ml de trietilsilano (2,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 min, luego 0,14 ml de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ se añadió 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se enfrió con solución ac. saturada de NaHCO_3 , se extrajo con DCM tres veces. Los extractos se secaron con Na_2SO_4 y el agente de secado se filtró. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%> 15%) para producir 361,6 mg (57,3% en dos pasos) de **20-C** como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,36-7,43 (3H), 7,22-7,35 (14H), 7,1 1-7,20 (4H), 6,93-6,99 (2H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,78 (br, 1H), 4,68 (q, $J = 11,62$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J = 11, 12$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06-4,21 (3H), 3,75 (m, 2H), 3,68 (br, 1H), 3,61 (dd, $J = 10, 11, 5,05$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 9,60, 5,05$ Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (q, $J = 11,62$ Hz, 1 H). MS (ES) 817,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **20-C** (362 mg, 0,46 mmol) y pentametilbenceno (674 mg, 4,5 mmol). A lo que se añadieron 5 ml de DCM y la mezcla se enfrió a -78°C . BCl_3 (2,7 ml, 1 M en DCM) se añadió a la mezcla anterior bajo atmósfera de argón y la mezcla marrón resultante se agitó a -78°C durante 1 h, se inactivó con 1 ml de MeOH. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptanos; $0 \gg 100\%$) para producir 168 mg (85%) de **20** como un sólido naranja claro. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,08, 1,52$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,58 (d, $J = 4,04$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 9,09$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,53 (q, $J = 11,62$ Hz, 1 H). MS (ES) 457,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 21



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 21)



A 1-benzyloxy-4-bromo-2-fluoro-3-metoxibenceno (2 g, 6,43 mmol) en 20 ml de THF anhidro a -78°C se añadió *n*-BuLi (3,09 ml, 2,5 M en hexanos) bajo argón y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos. A esto se le añadieron 1,5 ml de DMF anhidro y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó con 1N HCl, se extrajo con EtOAc tres veces, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 150 g, EtOAc/heptanos; $0 \gg 10\%$) para producir 349,3 mg (20,9%) de **21-A** como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 10,23 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,59, 2,02$ Hz, 1H), 7,32-7,46 (5H), 6,79 (dd, $J = 8,59, 7,07$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 3,03$ Hz, 3H). MS (ES) 289,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

A una mezcla de **21-A** (352 mg, 1,35 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (721 mg, 2,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40 g, EtOAc/heptanos; $0 \gg 5\%$) para producir 420 mg (91,6%) de **21-B** como sólido blanco pálido $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 10,20 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,47-7,52 (2 H), 7,32-7,41 (3H), 5,27 (s, 2H), 4,06 (d, $J = 2,53$ Hz, 3H). MS (ES) 352,9 ($\text{M}+2+\text{Na}^+$).

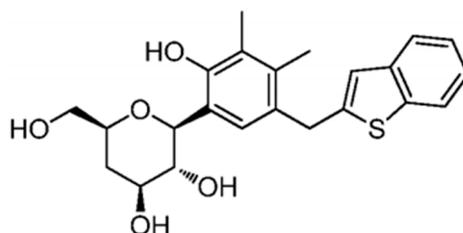
A una solución de benzo[b]tiofeno (177,1 mg, 1,32 mmol) en THF (4 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,53 ml) a -78°C y la mezcla se mantuvo a -78°C durante 60 minutos. El compuesto **21-B** (447,5 mg, 1,32 mmol) en THF (4 ml) se añadió a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1 N, 50 ml) y el THF se eliminó a presión reducida y el contenido se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y la solución se pasó al lecho de SiO₂. El EtOAc se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40 g, EtOAc/heptano: 0>>>15%) para dar 200 mg (32%) de **21-C** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,79 (dd, *J* = 7,58, 1,01 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,57, 1,52 Hz, 1H), 7,50-7,54 (2H), 7,47 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H), 7,34-7,42 (3H), 7,32 (dd, *J* = 7,07, 1,52 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 6,06 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,79 (d, *J* = 2,02 Hz, 3H), 3,04 (d, *J* = 6,06 Hz, 1H). MS (ES) 457 (MH⁺-18).

BF₃.OEt₂ (0,35 ml, 2,8 mmol) se añadió a una solución de **21-C** (870 mg, 1,84 mmol) y Et₃SiH (0,73 ml, 4,6 mmol) en DCM (45 ml) bajo atmósfera de argón a 0°C y la mezcla se oscureció y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. El análisis por TLC de la mezcla de reacción indicó que el material de partida **21-C** se consume completamente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante otros 15 minutos (total 45 minutos). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40 g de columna Combiflash, EtOAc/heptano: 0>>>5%) a proporcionar 789,5 mg (93,9%) de **21-D** como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,74 (dd, *J* = 7,07, 1,01 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,07, 1,01 Hz, 1H), 7,50-7,54 (2H), 7,30-7,41 (3H), 7,28 (dd, *J* = 5,56, 1,52 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,07, 1,52 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 2,02 Hz, 3H).

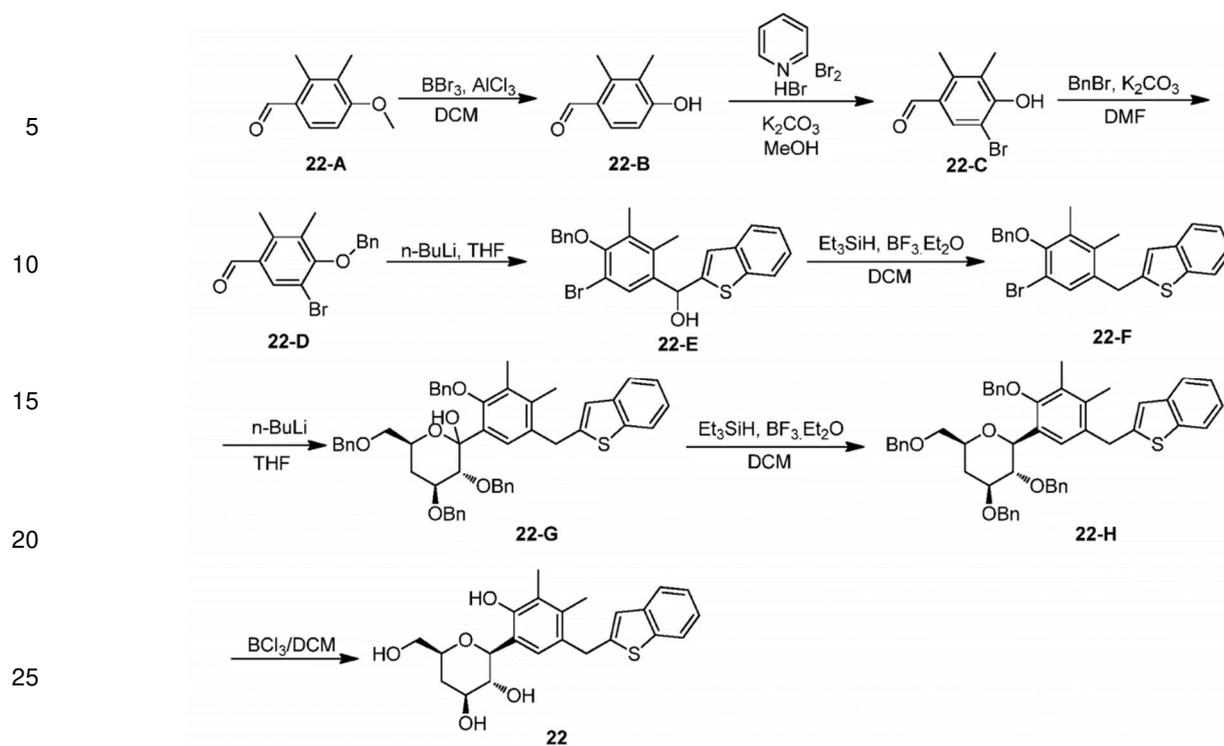
El compuesto **21-D** (315,8 mg, 0,69 mmol) se disolvió en 3 ml de THF anhidro, se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco con acetona. La solución se desgasificó y se sometió a argón. A la solución anterior se añadió *n*-BuLi (0,43 ml, 1,6 M en hexanos) gota a gota y la mezcla se agitó a -78°C bajo argón. Después de 1 h, se añadió lactona (299 mg, 0,69 mmol) en 3 ml de THF anhidro y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl acuoso, extraído con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El material crudo se disolvió en 10 ml de DCM, se enfrió a -78°C, se desgasificó y se rellenó con argón. A la solución se le añadieron 0,46 ml de trietilsilano y la mezcla se agitó durante 3 minutos, luego se añadieron 0,17 ml de BF₃.Et₂O y la mezcla se agitó a -78°C durante 60 minutos, luego se calentó a 0°C. (baño de hielo) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se enfrió con solución NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo con DCM tres veces. Los extractos se secaron con Na₂SO₄ y el agente secado se filtró. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%) para producir 92 mg (16,8%) de **21-E**. MS (ES) 812,2 (M+18).

A -78°C se añadió gota a gota una solución 1M de BCl₃ en DCM a una solución de **21-E** (85 mg, 0,11 mmol) y pentametilbenceno (158,5 mg, 1,07 mmol) en DCM (5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se volvió rojo parduzco y se agitó a -78°C durante 1,5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y la solución resultante se agitó durante otros 10 minutos, luego la mezcla se trató con solución sat. de NaHCO₃ (2 ml). La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir 40 mg (86,1%) de **21** como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,26 (td, *J* = 7,07, 1,01 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,58, 1,01 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 15,66 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 15,16 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 2,02 Hz, 3H), 3,63-3,74 (m, 2H), 3,56 (dd, *J* = 5,05, 1,01 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 9,09 Hz, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 12,63, 5,05, 1,52 Hz, 1H), 1,51 (q, *J* = 11,62 Hz, 1H). MS (ES) 457,05 (M+Na⁺).

Ejemplo 22



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 22)



30 A 2,3-dimetilo-4-metoxibenzaldehído (9,91 g, 59,7 mmol) en 100 ml de DCM seco a -78°C bajo argón se añadió BBr_3 (1 M, 62,7 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 h. Luego se añadió un equivalente de AlCl_3 (7,97 g, 59,7 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo y el disolvente orgánico se evaporó. Luego se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y el agente de secado se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con DCM tres veces para producir 5,77 g (64,4%) de **22-B** como un sólido verdoso. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 10,14 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 6,19 (br, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

40 A una mezcla de **22-B** (2,89 g, 19,2 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió K_2CO_3 (2,66 g, 19,2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (7,52 g, 21,1 mmol) en varias porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con 1N HCl (100 ml), se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con 1N HCl (50 ml), salmuera, se secó con Na_2SO_4 . El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó para producir 4,34 g (98,5%) de **22-C** como un sólido naranja claro. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

45 A una solución de **22-C** (4,34 g, 18,95 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió K_2CO_3 sólido (5237 mg, 37,89 mmol) y luego bromuro de bencilo (2,7 ml, 22,74 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%) para obtener 3,84 g (63,5%) de **22-D** como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 10,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). MS (ES) 321,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55 A una solución de benzo[b]tiofeno (512,7 mg, 3,82 mmol) en THF (3 ml) se añadió *n*-BuLi (2,27 ml, 1,6 M en hexano) a -78°C y la mezcla se mantuvo a -78°C bajo argón durante 40 minutos, **22-D** (1,16 g, 3,64 mmol) en THF (5 mL) se introdujo lentamente con una aguja de doble punta en la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 hora y se añadió NaHCO_3 ac. (10 ml) y se eliminó el THF a presión reducida y el contenido se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y la solución se pasó al lecho de SiO_2 . El EtOAc se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con DCM para producir 1,6 g (97%) de **22-E** como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,82 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (ES) 477,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

65 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con **22-E** (1,60 g, 3,53 mmol) y se añadieron 20 ml de DCM. La mezcla se desgasificó y se puso bajo argón. A la mezcla se le añadió trietilsilano (1,41 ml, 8,82 mmol) a 0°C , seguido de la adición gota a gota de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,67 ml, 5,29 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitada a 0°C durante 2 h. NaHCO_3 acuoso saturado se añadió y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, después se concentró. El residuo

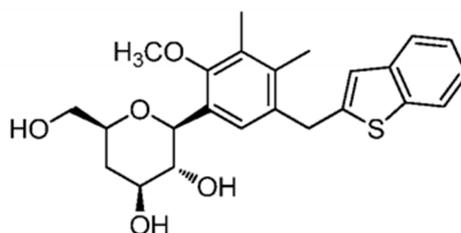
se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%) para producir 1,48 g (96%) de **22-F** como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,53-7,57 (2H), 7,33-7,43 (4H), 7,29 (td, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS (ES) 460,95 (M+Na⁺).

Se añadió rápidamente una solución de *n*-BuLi (668 µl, 1,6 M en hexanos) a una solución fría (-78°C) de **22-F** (467,7 mg, 1,07 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se convirtió rápidamente en naranja intenso. La solución se agitó a esa temperatura durante 50 minutos y luego se añadió una solución de lactona (463 mg, 1,07 mmol) en THF (3 ml). La solución resultante se agita a -78°C durante 2 h, se apaga con solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó para producir **22-G** como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación. MS (ES) 813,3 (M+Na⁺).

Se añadió trietilsilano (0,38 ml) en una porción a una solución agitada de **22-G** en DCM seco (5 ml) a 0°C bajo atmósfera de argón. Después de 5 min, se añadió BF₃.Et₂O (148 µl) gota a gota con una jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se inactivó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir aceite naranja. Este residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%>> 10%) para producir 376 mg (45,3% en dos pasos) de **22-H** como una espuma blanca. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,38-7,42 (2H), 7,10-7,37 (19 H), 6,94 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 11,12 Hz, 1H), 4,60-4,73 (5H), 4,50 (s, 2H), 4,12-4,29 (3H), 3,62-3,81 (3H), 3,54 (dd, *J* = 9,60, 5,05 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 9,60, 5,05 Hz, 1H), 2,14-2,30 (7H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,58 (q, *J* = 11,62 Hz, 1 H). MS (ES) 797,4 (M+Na⁺).

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **22-H** (375,9 mg, 0,49 mmol) y pentametilbenceno (431,4 mg, 2,91 mmol). A lo que se añadieron 5 ml de DCM anhidro y la mezcla se evacuó, se volvió a llenar con argón. Se enfrió a -78°C. Se añadió a la mezcla de BCl₃ (2,91 ml, 1 M en DCM) gota a gota y la mezcla resultante se convirtió en marrón. Se agitó a esa temperatura durante 40 minutos, se inactivó con 2 ml de MeOH, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>> 80%>>>100%) para producir 150 mg (74,6%) del compuesto **22** como una espuma blanca. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,67 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,57-3,74 (4H), 3,41 (t, *J* = 9,09 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,59 (q, *J* = 12,13 Hz, 1 H). MS (ES) 437,2 (M+Na⁺).

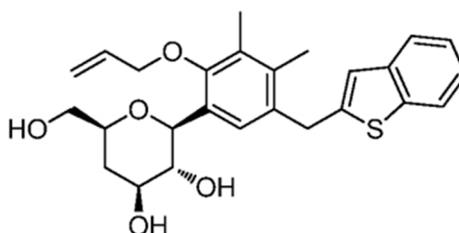
Ejemplo 23



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-metoxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 23)

Se cargó un vial de 20 ml con **22** (38,2 mg, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (45 mg, 0,14 mmol) y se le añadió 1 ml de acetona seca, seguido de yoduro de metilo (12 µl, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y el sólido se filtró y se lavó con acetona. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 4 g, EtOAc/heptano: 0>>>100%) para proporcionar 28,4 mg (71, 8%) de **23** como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,14-7,28 (3H), 6,87 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,50 (q, *J* = 11,62 Hz, 1 H). MS (ES) 451,1 (M+Na⁺).

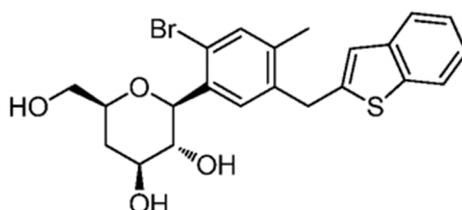
Ejemplo 24



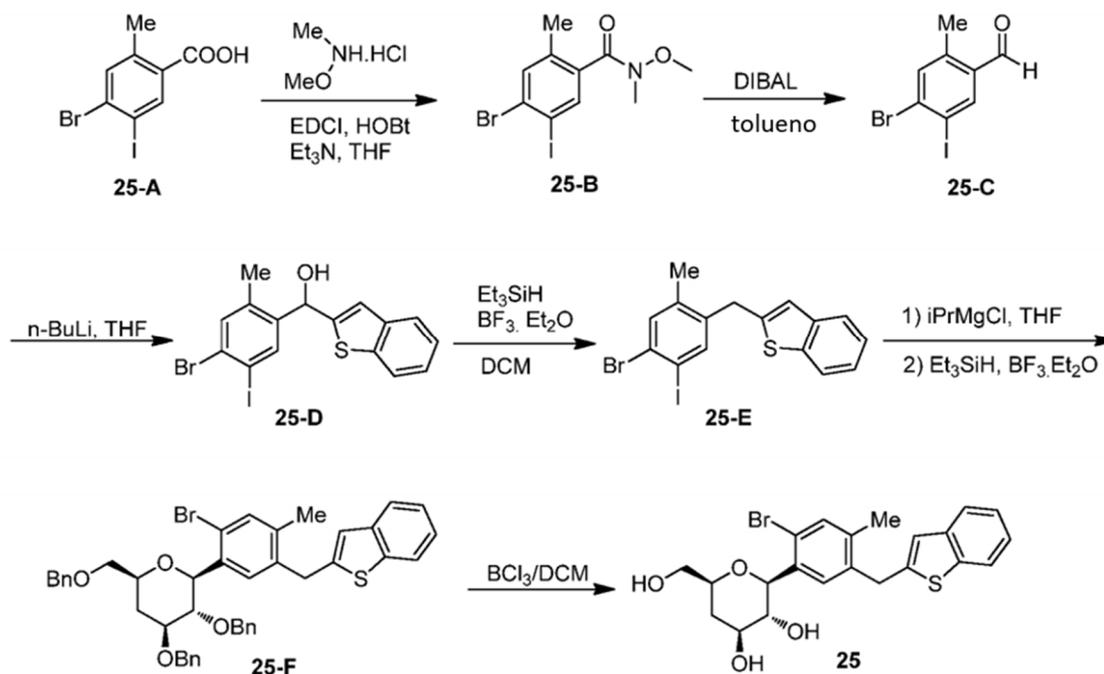
(2S,3R,4S,6S)-2-(2-(aliloxi)-5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 24)

Se cargó un vial de 20 ml con **22** (33,3 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (39,3 mg, 0,12 mmol) y se le añadió 1 ml de acetona seca, seguido de bromuro de alilo (19,4 mg, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y el sólido se filtró y se lavó con acetona. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 4 g, EtOAc/heptano: 0>>>100%) para proporcionar 17,5 mg (43,1%) de **24** como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,13-7,28 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,47 (dd, *J* = 17,18, 2,02 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J* = 10,61, 1,52 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 12,63, 5,05 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 12,63, 5,05 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,47-3,73 (5H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,48 (q, *J* = 11,12 Hz, 1H). MS (ES) 477,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 25



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-bromo-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 25)



A una solución de **25-A** (9,0 g, 26,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron HOBT (4,08 g, 26,4 mmol), EDCl (6,13 g, 31,7 mmol), *N,O*-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina (3,42 g, 34,3 mmol) y trietilamina (14,68 ml, 105,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó con 1N HCl (50 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con 1 N NaOH, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (120 g, EtOAc/heptano: 0>>>30%) para dar 8,49 g (83,8%) de **25-B** como jarabe incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,49 (br, 3H), 3,32 (ancho, 3H), 2,26 (s, 3H).

A **25-B** (8,39 g, 21,85 mmol) en 100 ml de tolueno a -78°C se añadieron 26,2 ml de DIBAL (1 M en tolueno) gota a gota bajo argón. Cuando la TLC mostró que el material de partida se consumía (~ 2 h), la reacción se interrumpió con metanol (5 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Se añadió la solución de sal de Rochelle y la mezcla turbia se agitó durante varias horas. Las dos capas fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 6,76 g (95,2%) de **25-C** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,11 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

A una solución de benzo[b]tiofeno (876 mg, 6,53 mmol) en THF (4 ml) se le añadió n-BuLi (3,9 ml, 1,6 M en hexanos) a -78°C y la mezcla se mantuvo a -78°C durante 40 minutos, el compuesto **25-C** (2,02 g, 6,22 mmol) en THF (11 ml) se introdujo lentamente con una aguja de doble punta en la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. NaHCO₃ acuoso se añadió (10 ml) y THF se retiró al vacío y el contenido se extrajo con EtOAc tres veces.

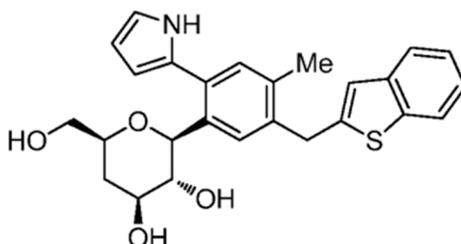
La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y el agente de secado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%) para producir 2,32 g (81,2%) de **25-D** como blanco sólido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,07 Hz, 1,52 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 6,57, 2,02 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H). MS (ES) 480,9 (M+Na⁺).

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con **25-D** (2,32 g, 5,05 mmol) y se añadieron 50 ml de DCM. La mezcla se desgasificó y se puso bajo argón. A la mezcla se le añadió trietilsilano (2,02 ml, 12,63 mmol) a 0°C, seguido de la adición gota a gota de BF₃.Et₂O (0,96 ml, 7,58 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo agitada a 0°C durante 1 h. NaHCO₃ acuoso saturado se añadió y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, después se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%) para producir 1,86 g (83,1%) de **25-E** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,74 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24-7,35 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

Se agregó gota a gota una solución de iPrMgCl*LiCl en THF (1,91 ml, 1,3 M en THF) a una solución fría (-78°C) de **25-E** (1,10 g, 2,49 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se convirtió en rojo anaranjado. La solución se agitó a esa temperatura durante 40 minutos y luego se transfirió a una solución de lactona (1,08 g, 2,49 mmol) en THF (3 ml) mediante una cánula. La solución resultante se agita a -78°C durante 1 h, se calienta a temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante 16 h, se apaga con solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó y el material bruto se disolvió en 15 ml de acetonitrilo, se enfrió a 0°C con un baño de agua con hielo. Fue evacuado y relleno con argón. A lo que se añadió trietilsilano (1,31 ml, 8,2 mmol), seguido de BF₃.Et₂O (0,63 ml, 4,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se inactivó con solución de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (20 ml cada vez) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El sólido inorgánico se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (120 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%>>>10%>>>30%) para producir 724,4 mg (39,7%) de **25-F** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) 7,64 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14 -7,34 (15H), 7,01 -7,05 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,75 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 4,67 (AB q, *J* = 4,68 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (d, *J* = 10,61 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 11,12 Hz, 1H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,60 (dd, *J* = 10,61, 5,56 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* = 10,11, 5,05 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,61 (q, *J* = 11,62 Hz, 1 H). MS (ES) 757,05 (M+Na⁺).

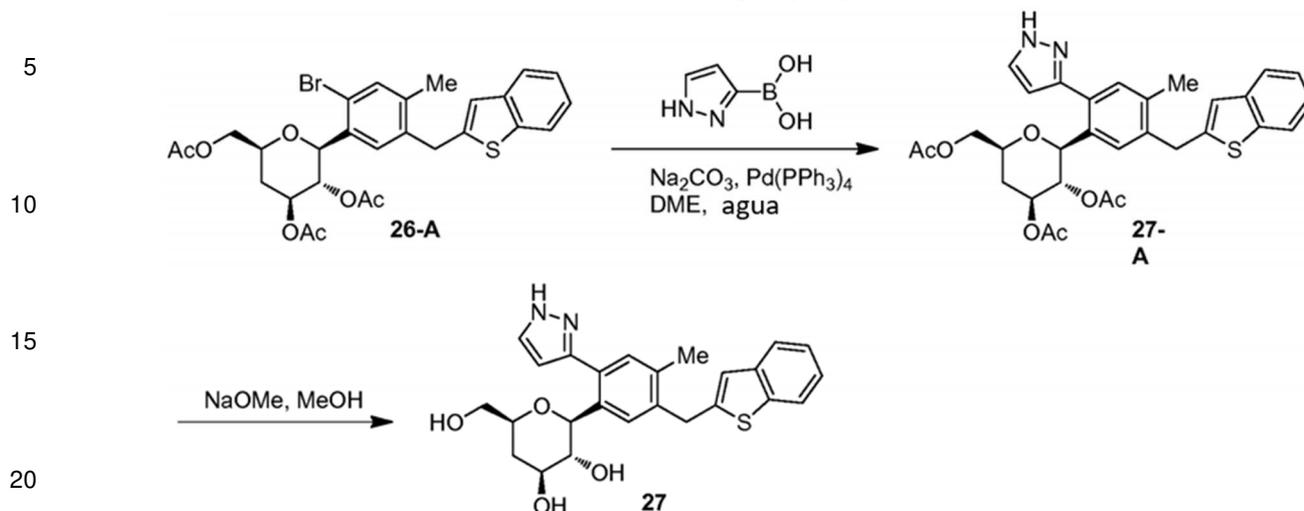
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **25-F** (724,4 mg, 0,99 mmol) y pentametilbenceno (585,4 mg, 3,94 mmol). A lo que se añadieron 5 ml de DCM anhidro y la mezcla se evacuó, se volvió a llenar con argón. Se enfrió a -78°C. Se añadió a la mezcla de BCl₃ (4,44 ml, 1 M en DCM) gota a gota y la mezcla resultante se convirtió en marrón. Se agitó a esa temperatura durante 40 minutos, se inactivó con 2 ml de MeOH, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>> 50%>>>100%) para producir 320 mg (69,9%) de **25** como una espuma blanca. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,72 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (td, *J* = 7,58 Hz, 1,01 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 3,47 (t, *J* = 9,09 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (ddd, *J* = 13,14, 5,05, 2,02 Hz, 1H), 1,51 (q, *J* = 11,62 Hz, 1 H). MS (ES) 487,05 (M+Na⁺).

Ejemplo 26



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metilo-2-(1H-pirrolo-2-ilo)-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 26)

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-metilo-2-(1H-pirazol-3-ilo)-fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 27)



25

30

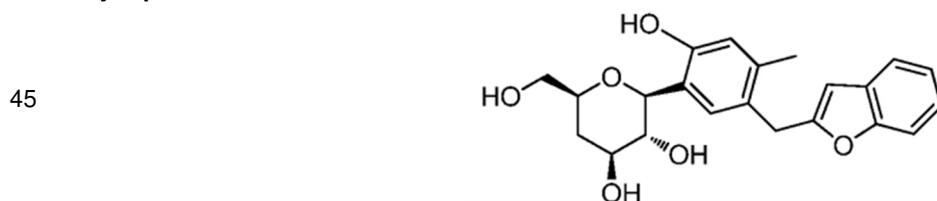
Un vial de 20 ml se cargó con **26-A** (59,4 mg, 0,101 mmol), (1H-pirazol-3-ilo)-ácido borónico (22,6 mg, 0,2 mmol), Na₂CO₃ (25,4 mg, 0,3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5,8 mg, 0,005 mmol). El vial se selló con un tapón de rosca de tabique revestido con PTFE, se evacuó, se rellenoó con argón y este proceso se repitió tres veces. A lo que se añadió DME (3 ml), seguido de 0,3 ml de agua y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptano: 0>>>50%) a rendimiento 30 mg (51,6%) de **27-A**. MS (ES) 577,20 (M+H⁺).

35

40

El compuesto **27-A** (30 mg, 0,052 mmol) se disolvió en 4 ml de MeOH y se trató con tres gotas de solución de NaOMe en MeOH (25%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y la sal inorgánica se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 4 g, EtOAc/heptano: 0>>>100%) para producir 10,2 mg (43,5%) de 27 como una espuma blanca. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,73 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,62-7,68 (2H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (td, J = 7,07, 1,01 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 8,08, 2,02 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (br, 1H), 4,50 (br, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,50-3,60 (3H), 3,46 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98 (dd, J = 12,63, 5,05 Hz, 1H), 1,52 (q, J = 11,62 Hz, 1 H). MS (ES) 451,10 (M+H⁺).

Ejemplo 28



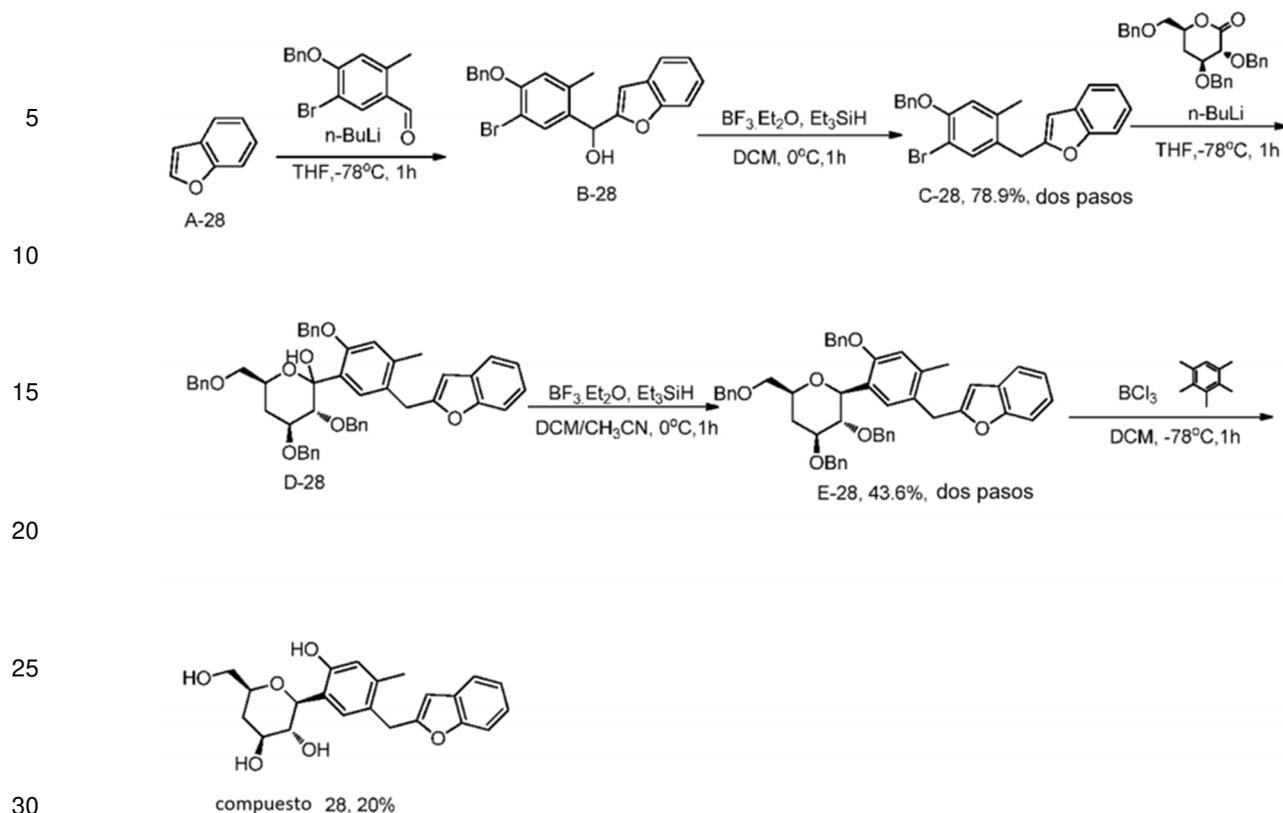
50

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzofurano-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol, (comp. 28)

55

60

65



Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **A-28** (500 mg, 4,23 mmol, 1,10 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Esto fue seguido por la adición de *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 4,42 mmol, 1,77 mL, 1,15 equiv.) gota a gota con agitación a -78°C .

Se hizo reaccionar 20 minutos a -78°C . A esto se le añadió una solución de 4-(benciloxi)-5-bromo-2-metilbenzaldehído (1,17 g, 3,85 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y esto dio como resultado 1,6 g (crudo) de **B-28** como aceite amarillo claro.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **B-28** (1,6 g, bruto) en diclorometano (20 ml), Et_3SiH (0,88 g, 7,58 mmol, 2,00 equiv.). Esto fue seguido mediante la adición de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1,08 g, 7,58 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C en un baño de agua/hielo. El bicarbonato de sodio/ H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 1,23 g (78,9%, dos pasos) de **C-28** como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,52 (m, 8 H), 7,14-7,32 (m, 2 H), 6,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,16 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

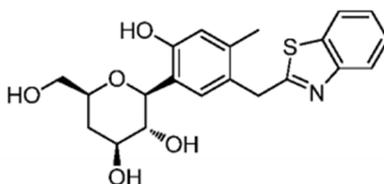
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **C-28** (451 mg, 1,11 mmol, 1,20 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml), *n*-BuLi (2,5M en hexano, 0,46 ml, 1,16 mmol, 1,25 equiv.). La solución resultante se agitó durante 10 minutos a -78°C en un baño de hielo seco. (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]oxano-2-ona (400 mg, 0,926 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 h adicional mientras la temperatura se mantenía a -78°C en un baño de hielo seco. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y esto dio como resultado 0,8 g (crudo) de **D-28** como aceite amarillo. MS (ES) m/z : 783 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **D-28** (800 mg, en bruto) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DCM}$ (10/10 ml). Esto fue seguido por la adición de Et_3SiH (244 mg, 2,10 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación. A esto se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (299 mg, 2,10 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C en un baño de agua/hielo. El bicarbonato de sodio/ H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 0,3 g (43,6%, dos pasos) de **E-28** como un aceite incoloro. MS (ES) m/z : 767 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

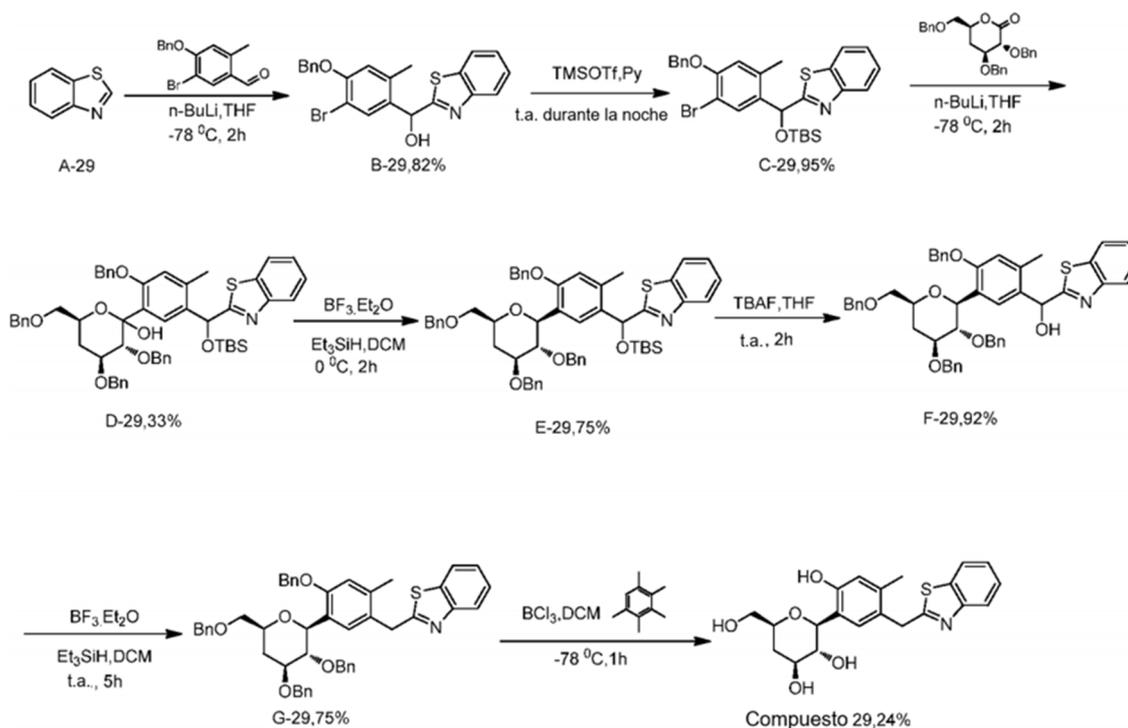
Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **E-28** (270 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30

ml), petametilobenceno (537 mg, 3,6 mmol, 10,00 equiv.). Esto fue seguido por la adición de BCl_3/DCM (1 M en DCM, 5,4 ml, 5,4 mmol, 15,00 equiv.) a -78°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78°C en un baño de hielo seco. Se añadieron 10 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en una columna de fase inversa C18 dieron 28 mg (20%) del Compuesto **28** como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,41 (m, 2 H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 2 H), 6,65 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,43-4,46 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2 H), 3,61 -3,71 (m, 2 H), 3,54-3,55 (m, 2 H), 3,39-3,45 (m, 1H), 2,22 (s, 3 H), 1,95-2,01 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1 H); MS (ES) m/z : 407 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 29



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 29)



Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **A-29** (450 mg, 3,33 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 1,3 ml, 1.00 equiv.) a -78°C . La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . Después, se añadió a la solución 4-(benciloxi)-5-bromo-2-metilbenzaldehído (1 g, 3,28 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1 PE/EA) dieron 1,2 g (82%) de **B-29** como un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 8 H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,20 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

A una mezcla de **B-29** (1 g, 2,27 mmol, 1,00 equiv.) en piridina (20 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (3 g, 11,35 mmol, 5,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera. La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 1,2 g (95%) de **C-29** como un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,96 (m, 3 H), 7,79 (s, 1H), 7,33-7,50 (m, 8 H), 6,76 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,14 (s, 2 H), 2,46 (s, 2 H), 0,94-0,99 (m, 15 H).

Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **C-29** (555 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano, 0,4 ml, 1.00 equiv.) a -78°C . La mezcla se agitó durante 5 minutos a -78°C . Después de eso (3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-[(benciloxi)metilo]oxano-2-ona (432 mg, 1,00 mmol, 1,00

equiv.) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió a la solución. La reacción se agitó durante 2 h a -78°C . $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (2:1 PE/EA) dieron 300 mg (33%) de **D-29** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 908 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

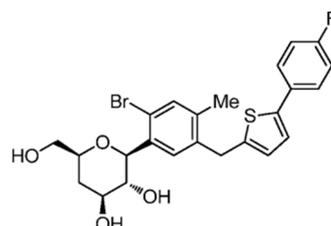
5 Con una atmósfera inerte de nitrógeno a una mezcla de **D-29** (300 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) con Et_3SiH (120 mg, 1,03 mmol, 3,00 equiv.) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (100 mg, 0,70 mmol, 2,00 equiv.) a 0°C . La reacción se agitó durante 2 h a 0°C . El bicarbonato de sodio/ H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dio 220 mg (75%) de **E-29** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 892 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 A una mezcla de **E-29** (200 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió TBAF (300 mg, 1,15 mmol, 5,00 equiv.). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía en gel de sílice (2:1 PE/EA) dieron 160 mg (92%) de **G-29** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 778 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

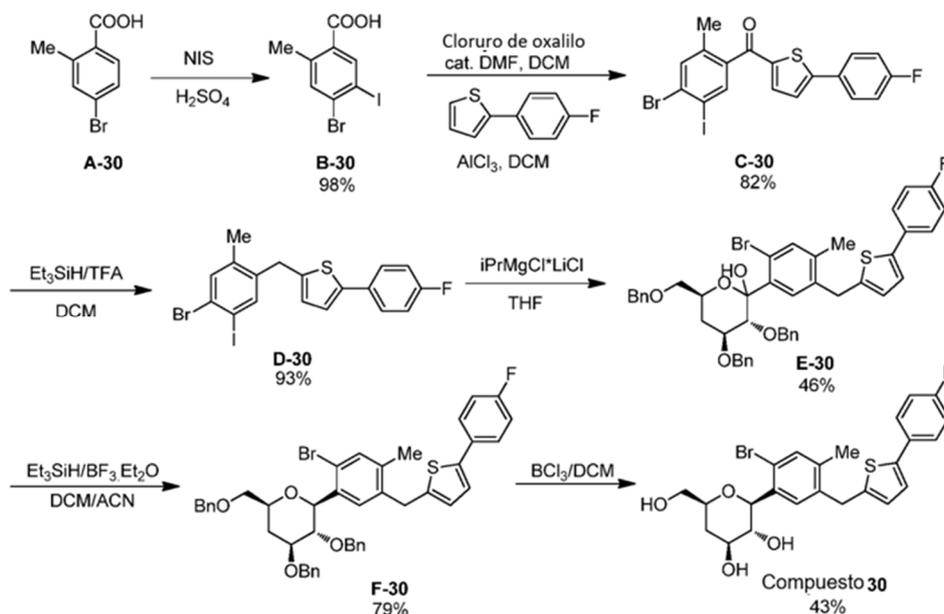
20 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-29** (150 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) con Et_3SiH (67 mg, 0,58 mmol, 3,00 equiv.) Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (55 mg, 0,39 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El bicarbonato de sodio/ H_2O se añadió y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La concentración y la cromatografía sobre gel de sílice (5:1 PE/EA) dieron 110 mg (75%) de **G-29** como un aceite amarillo. MS (ES) m/z: 762 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Con una atmósfera inerte de nitrógeno, a una mezcla de **G-29** (100 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 mL) con 1,2,3,4,5-pentametilbenzo (100 mg, 0,67 mmol, se añadió 5,10 equiv) BCl_3 (1 M en DCM, 2 ml, 16,00 equiv) a -78°C . La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadieron 5 ml de metanol. La concentración y la cromatografía en una columna de fase inversa C18 dieron 12,8 mg (24%) del Compuesto **29** como un sólido blanco. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,93 (m, 2 H), 7,34-7,57 (m, 2 H), 7,33 (s, 2 H), 6,75 (s, 1H), 4,51-4,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,52-3,81 (m, 5 H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,50-1,59 (m, 1 H); MS (ES) m/z; 424 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 30



(2S,3R,4S,6S)-2-(2-bromo-5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 30)



Se agrega N-Iodosuccinimida (4,26 g) en porciones a una solución helada de ácido sulfúrico (30 ml). La mezcla resultante se agita a esa temperatura durante 40 minutos, luego se agrega 4-bromo-2-metil-ácido benzoico (**A-30**) disuelto en 30 ml de ácido sulfúrico mientras la temperatura se mantiene a 0 ~ 5°C. La mezcla se agita durante 1 h, luego se vierte sobre hielo picado y el precipitado resultante se lavó con agua diez veces, heptano tres veces, metanol dos veces, se secó al vacío para dar 5,68 g (98%) de **B-30** como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,50 (s, 3 H).

El ácido **B-30** (1,81 g, 5,31 mmol) se suspendió en DCM (35 ml) y a la mezcla se le añadieron cloruro de oxalilo (0,59 ml, 6,75 mmol) y DMF (18 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el cloruro de benzoilo como un sólido blanco. Este compuesto y 2-(4-fluorofenilo)-tiofeno se disolvieron en DCM (40 ml), y a la mezcla se le añadió AlCl₃ (939 mg, 6,37 mmol) a 0°C. Después de agitar a esa temperatura durante 30 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y el agente de secado se filtró. El sólido amarillo claro se lavó con heptano tres veces para dar 2,16 g (82%) de **C-30** como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2 H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H). MS (ES) 524,8 (M+Na⁺).

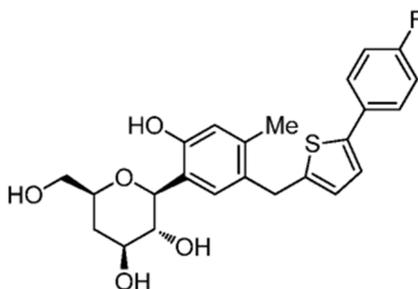
Arilo cetona **C-30** (2,16 g, 4,31 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y ACN (25 ml). A esta solución se le añadió trietilsilano (2,07 ml, 12,9 mmol) y trifluoruro de boro etérico (1,36 ml, 10,8 mol) gota a gota bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 42°C durante 16 h. Se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó para dar un aceite naranja claro, que se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%>>>10%) para producir 1,95 g (93%) de **D-30** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 2 H), 7,44 (s, 1H), 7,01 -7,07 (m, 3 H), 6,66 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H).

Se agregó gota a gota una solución de iPrMgCl*LiCl en THF (789 µL, 1,3 M en THF) a una solución fría (-78°C) de **D-30** (500 mg, 1,03 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se volvió púrpura, luego naranja claro (después de 10 minutos). La solución se agitó a esa temperatura durante 1 hora y luego se añadió una solución de lactona (426 mg, 0,99 mmol) en THF (4 ml) a la solución. La solución resultante se agita a -78°C durante 30 min, luego a 0°C durante 2 h, se apaga con solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>15%>>>25%) para producir 375 mg (46%) de **E-30** como un gel incoloro. MS (ES) 815,3 (M+Na⁺).

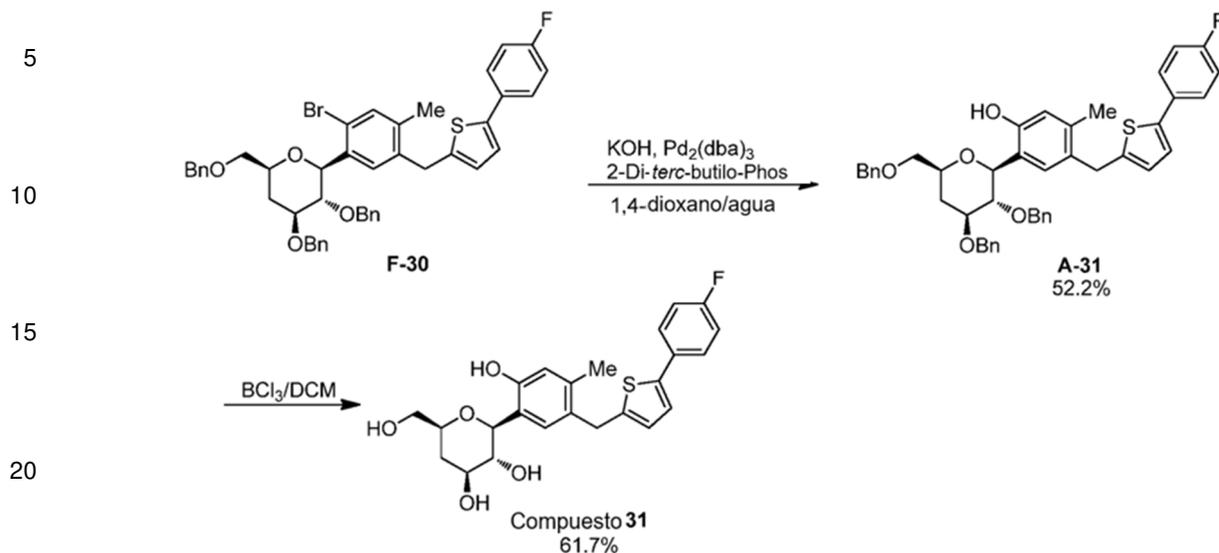
E-30 se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y la solución se desgasificó, se llenó con argón y se enfrió a 0°C. A lo que se agregó trietilsilano (0,23 ml), seguido de BF₃.Et₂O gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptano: 0-10%) para producir 289 mg (79%) de **F-30** como una espuma blanca. MS (ES) 799,2 (M+Na⁺).

Se cargó un vial de 30 ml con **F-30** (87,9 mg, 0,11 mmol) y pentametilbenceno (167,5 mg, 1,13 mmol). A lo que se añadieron 5 ml de DCM anhidro y la mezcla se desgasificó, se volvió a llenar con argón. Se enfrió a -78°C. Se añadió a la mezcla de BCl₃ (0,68 ml, 1 M en DCM) gota a gota y la mezcla resultante se convirtió en marrón. Se agitó a esa temperatura durante 1 h, se inactivó con 1 ml de MeOH, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (12 columnas, EtOAc/heptanos: 0>>>100%) para producir 24,9 mg (43%) del compuesto **30** como una espuma blanca. ¹H RMN (CD₂Cl₂) δ 7,51-7,57 (m, 2 H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06-7,13 (3 H), 6,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2 H), 3,85 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (dd, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,6, 6,6 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,67 (br, 1H), 2,32 (s, 3 H), 2,23 (br, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,59 (q, *J* = 11,6 Hz, 1 H). MS (ES) 529,0 (M+Na⁺).

Ejemplo 31



(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol (comp. 31)



25

30

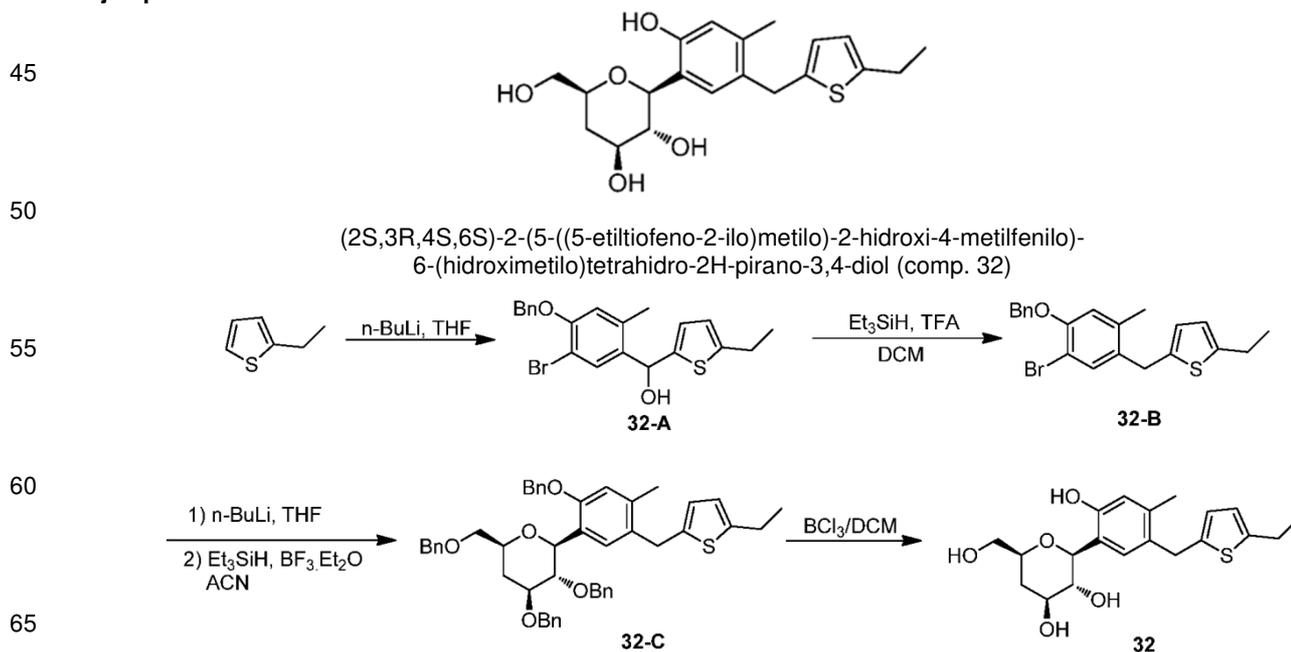
Un vial desechable (30 ml) con una tapa de rosca de plástico y septos de teflón se cargó con **F-30** (80,5 mg, 0,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,9 mg, 0,002 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilo-1,1'-bifenilo (3,6 mg, 0,008 mmol) y KOH (17,4 mg, 0,31 mmol). El vial se evacuó y se rellenoó con argón y esta secuencia se repitió tres veces. Se añadieron al vial 0,5 ml de agua, seguido de 2 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a 95°C durante 16 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>>>20%) para producir 38,6. mg (52,2%) de **A-31** como gel incoloro. MS (ES) 732,2 (M+Na⁺).

35

40

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **A-31** (38,6 mg, 0,054 mmol) y pentametilbenceno (80 mg, 0,54 mmol). A lo que se añadieron 5 ml de DCM anhidro y la mezcla se desgasificó, se volvió a llenar con argón. Se enfrió a -78°C. A la mezcla se le añadió BCl₃ gota a gota y la mezcla resultante se convirtió en marrón. Se agitó a esa temperatura durante 1 h, se inactivó con 1 ml de MeOH, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>>>100%) para producir 14,8 mg (61,7%) del compuesto **31** como una espuma blanca. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,21 (s, 1H), 7,02-7,10 (m, 3 H), 6,67 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2 H), 3,72 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 2 H), 3,46 (t, *J* = 9,60 Hz, 1H), 2,21 (s, 3 H), 2,01 (ddd, *J* = 12,6, 5,1, 1,5 Hz, 1H), 1,54 (q, *J* = 11,6 Hz, 1 H). MS (ES) 467,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 32



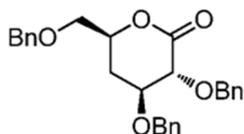
A 5-etil]tiofeno (662 mg, 5,9 mmol) en 4 ml de THF anhidro a -78°C bajo argón se añadió n-BuLi (2,34 ml, 2,5 M en hexanos) y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 1 h, y luego se calentó a 0°C y se agitó a la temperatura durante 10 minutos, luego se añadió 4-(benciloxi)-5-bromo-2-metilbenzaldehído (1,5 g, 4,9 mmol) en 15 ml de THF gota a gota durante 5 minutos a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se calentó a TA. Luego se apagó con solución ac. de NH₄Cl, extraída con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>15%) para producir 1,38 g (61%) de **32-A** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2 H), 2,79 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,18 (s, 3 H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H). MS (ES) 439 (M+Na⁺).

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con **32-A** (1,03 g, 2,47 mmol) y se añadieron 15 ml de DCM. La mezcla se desgasificó y se puso bajo argón. A la mezcla se le añadió trietilsilano (0,59 ml, 3,7 mmol) a 0°C, seguido de la adición de TFA (0,25 ml, 3,2 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo agitada a 0°C durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar un aceite incoloro, que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40 g de Columna Combiflash, EtOAc/heptano: 0>>>10%) para proporcionar 0,82 g (83%) de **32-B** como un sólido marrón. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,41-7,32 (m, 4 H), 6,76 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 2,76 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

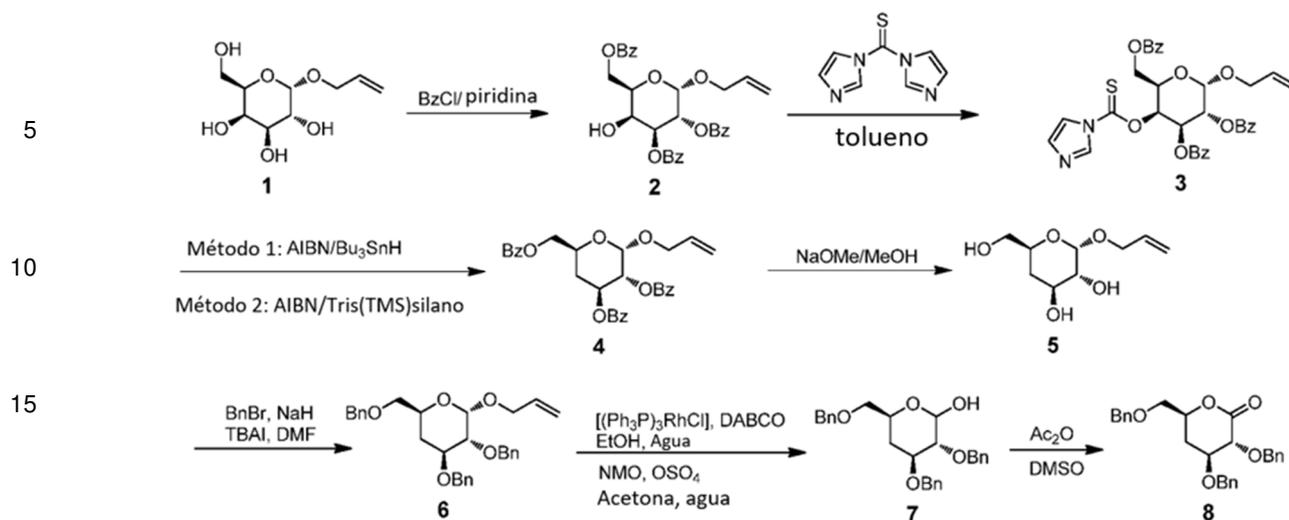
El compuesto **32-B** (512 mg, 1,28 mmol) se disolvió en 2 ml de THF anhidro, se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco con acetona. La solución se desgasificó y se sometió a argón. A la solución anterior se le añadió n-BuLi (0,80 ml, 1,6 M en hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió lactona (552 mg, 1,28 mmol) en 2 ml de THF anhidro gota a gota y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 4 h, se inactivó con NH₄Cl ac., se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío durante 2 h, luego se disolvió en 6 ml de MeCN anhidro, se enfrió a 0°C, se desgasificó y se volvió a llenar con argón. A la solución se le añadieron 0,25 ml de trietilsilano (1,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se agregaron 0,15 ml de BF₃·Et₂O y la mezcla se agitó a 0°C (baño de hielo) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se enfrió con solución ac. saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM tres veces. Los extractos se secaron con Na₂SO₄ y el agente de secado se filtró. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (12 g, EtOAc/heptano: 0>>>30%) para proporcionar 400 mg (44,4% en dos pasos) de **32-C** como un gel incoloro (espuma blanca después de secar en vacío). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,14 (m, 19 H), 6,98-6,96 (m, 2 H), 6,71 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2 H), 4,68 (q, *J* = 11,6 Hz, 3 H), 4,46 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2 H), 4,09-3,95 (m, 3 H), 3,78-3,71 (m, 3 H), 3,61 (dd, *J* = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 2,67 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 3 H), 1,58 (q, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H). MS (ES) 761,3 (M+Na⁺).

A una mezcla de **32-C** (400 mg, 0,54 mmol) y pentametilbenzeno (722 mg, 4,9 mmol) en DCM (12 ml) se añadió BCl₃ (3,3 ml, 1 M en DCM) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla parduzca resultante se agitó a esa temperatura durante 1,5 h, se inactivó con MeOH (1 ml). Después de agitar durante 10 minutos, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc/heptanos: 0>>>100) para producir 150 mg (73%) de **32** como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,15 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2 H), 3,67 (br, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,44 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,70 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,00 (bs, 1H), 1,52 (q, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,22 (m, 3 H). MS (ES) 401,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 33



(3R, 4S, 6S)-3,4-bis(benciloxi)-6-((benciloxi)metilo)tetrahydro-2H-pirano-2-ona
(intermedio 8)



A una solución de alio α -D-glactonpiranosido (**1**, 5,0 g, 22,7 mmol) en 100 ml de piridina seca a $-35\sim-30^{\circ}\text{C}$ se añadió cloruro de benzoilo gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 20 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de la mezcla de reacción a 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriado con hielo con agitación. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (150 ml cada vez). Los extractos combinados se lavaron con 1N HCl seis veces, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se evaporaron a sequedad al vacío para dar el producto bruto como un aceite naranja claro, que se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 150 g AnaLogix, EtOAc/heptano: 0>>>5%>>>15%>>>35%) para producir el compuesto **2** (8,55 g, 70,7%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,01$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 3,03, 1,52$ Hz, 2H), 7,99 (dd, $J = 3,03, 1,52$ Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,35-7,42 (4H), 5,86 (ddd, $J = 16,67, 11,12, 5,56$ Hz, 1H), 5,79 (dd, $J = 11,12, 0,03$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J = 10,61, 3,54$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 5,27 (dq, $J = 17,18, 1,52$ Hz, 1H), 5,12 (dq, $J = 10,61, 1,52$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 11,62, 6,57$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 11,12, 6,57$ Hz, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,47 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H). MS (ES) 554,8 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Se añadió tiocarbonilimidazol (976 mg, 4,93 mol) a una solución de **2** (1,05 g, 1,97 mmol) en tolueno seco (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>>>45%) para proporcionar el compuesto **3** (1,2 g, 94,7%) como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,97-8,03 (4H), 7,78 (dd, $J = 7,07, 1,52$ Hz, 2H), 7,69 (t, $J = 1,52$ Hz, 1H), 7,37-7,60 (7H), 7,31 (t, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 3,03$ Hz, 1H), 6,07 (dd, $J = 10,61, 3,54$ Hz, 1H), 5,87 (ddd, $J = 21,73, 10,61, 5,05$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J = 10,61, 3,54$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 17,18, 1,52$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 10,61, 1,52$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 6,06$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 11,62, 6,57$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 11,62, 6,57$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,12 (m, 1 H). MS (ES) 643,2 (MH^+).

Método 1: Al compuesto **3** (1,20 g, 1,87 mmol) en 30 ml de tolueno anhidro se le añadió AIBN (31,3 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se desgaseó a alto vacío, luego se sometió a atmósfera de argón. A esto se añadió Bu_3SnH puro (0,74 ml, 2,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (80 g, EtOAc/heptano: 0>>>10%>>>15%) para dar el compuesto **4** (840 mg, 87,1%) como un sólido blanco.

Método 2: Bajo argón, se agregaron tris(trimetilsililo)silano (1,8 ml, 5,6 mmol) y AIBN (123 mg, 0,75 mmol) a una solución del compuesto **3** (2,40 g, 3,73 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. Luego, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/heptano: 0>>>10%>>>25%) para proporcionar el compuesto **4** (1,5 g, 77,8%) como una espuma blanca. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,08 (dd, $J = 8,08, 1,01$ Hz, 2H), 8,02 (dd, $J = 8,59, 1,52$ Hz, 2H), 7,97 (dd, $J = 8,59, 1,52$ Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,43-7,54 (4H), 7,38 (q, $J = 7,58$ Hz, 4H), 5,78-5,92 (2H), 5,35 (dd, $J = 10,11, 3,54$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 5,29 (dq, $J = 17,18, 1,52$ Hz, 1H), 5,13 (dq, $J = 10,61, 1,52$ Hz, 1H), 4,40-4,50 (3H), 4,26 (ddt, $J = 13,64, 5,05, 1,01$ Hz, 1H), 4,06 (ddt, $J = 13,14, 6,06, 1,52$ Hz, 1H), 2,49 (ddd, $J = 13,14, 5,05, 1,52$ Hz, 1H), 1,91 (m, 1 H). MS (ES) 539,10 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

A una suspensión del compuesto **4** (9,0 g, 17,42 mmol) en 200 ml de MeOH anhidro se añadió NaOMe al 30% (1,45 ml, 7,84 mmol) en MeOH y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La base se neutralizó con resina de intercambio iónico Dowex 50WX8 (H^+), la suspensión se filtró y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 40 g, Teledyne ISCO/Combiflash, DCM/MeOH: 0>>>20%) para producir el compuesto **5** (3,55 g, 100%) como un jarabe incoloro. ^1H RMN (CD_3OD) δ

5,96 (m, 1H), 5,35 (dd, $J = 3,03, 1,52$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 3,54, 1,52$ Hz, 1H), 5,16 (dq, $J = 10,61, 2,02$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 4,21 (ddt, $J = 12,63, 5,05, 1,52$ Hz, 1H), 4,01 (ddt, $J = 12,63, 6,06, 1,52$ Hz, 1H), 3,81-3,90 (2H), 3,52 (d, $J = 5,56$ Hz, 2H), 3,33 (dd, $J = 9,09, 5,05$ Hz, 1H), 1,92 (ddd, $J = 12,63, 5,05, 2,53$ Hz, 1H), 1,36 (q, $J = 12,13$ Hz, 1H). MS (ES) 207,1 (M+Na⁺).

A una mezcla de compuesto **5** (3,27 g, 16,01 mmol), hidruro de sodio (3,84 g, 96,07 mmol, 60% en aceite mineral) y TBAI (5,91 g, 16,01 mmol) se le añadieron 100 ml de DMF anhidro en atmósfera de argón a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió bromuro de bencilo puro (9,13 ml, 76,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (columna de 120 g, EtOAc/heptano: 0>>>5%) para producir el compuesto **6** (6,89 g, 90,7%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,27-7,38 (15 H), 5,94 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 17,18, 1,0, 5,2$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 10,61, 1,52$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 12,13$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 11,62$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,13, 2,02$ Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,93-4,06 (3H), 3,49 (dd, $J = 9,60, 4,04$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 4,04$ Hz, 2H), 2,08 (ddd, $J = 12,63, 5,05, 2,02$ Hz, 1H), 1,53 (q, $J = 11,62$ Hz, 1H). MS (ES) 497,2 (M+Na⁺).

[(Ph₃P)₃RhCl] (760 mg, 0,82 mmol) y DABCO (2300,9 mg, 20,5 mmol) se añadió un matraz de botella redonda de 250 ml bajo argón. Al que se añadió EtOH/H₂O (80 ml, 10:1 v/v) de solución de compuesto **6** (6,49 g, 13,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche, después se diluyó con DCM (80 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (15 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en acetona/H₂O (10:1 v/v, 88 ml). Se agregaron NMO (1,98 g, 16,41 mmol) y OSO₄ (1000 µl, solución al 2,5% en i-PrOH) y la reacción se controló por TLC. Hasta que se consumió todo el material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (EtOAc/heptano: 0>>>20%>>>30%) para producir el compuesto **7** (4,82 g, 81, 1%) como un jarabe marrón claro. MS (ES) 457,2 (M+Na⁺).

El compuesto **7** (4,82 g, 11,09 mmol) se disolvió en 30 ml de DMSO. Se añadió anhídrido acético (12,6 ml, 133,1 mmol) a la solución anterior bajo argón a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó con 250 ml de solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano: 0>>>20%, columna de 120 g) para producir la lactona **8** (4,13 g, 86,1%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,26-7,42 (15 H), 5,03 (d, $J = 11,12$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 11,12$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 12,13$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 11,62$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,61 (ddd, $J = 13,14, 8,59, 4,55$ Hz, 2H), 2,32 (ddd, $J = 14,15, 5,05, 3,54$ Hz, 1H), 1,91 (m, 1H). MS (ES) 473,25 (M+Na⁺).

D) Administración general, formulación y dosis

La presente invención proporciona compuestos de heteroarilo cetona sustituidos que son útiles como inhibidores de SGLT.

La invención presenta un método para tratar a un sujeto que lo necesita con una enfermedad mediada por SGLT, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En particular, la invención también proporciona un método para tratar o inhibir la progresión de una enfermedad mediada por SGLT, y los síntomas o complicaciones asociadas de la misma en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

También se describe un método en donde el compuesto de Fórmula (I) es un inhibidor de SGLT.

También se describe el uso del compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por SGLT.

También se describe el uso del compuesto de Fórmula (I) como medicamento.

Los compuestos de Fórmula (I) tienen un efecto inhibidor de SGLT y son útiles como agentes terapéuticos para diversos trastornos mediados por SGLT, por ejemplo, diabetes, Síndrome X o síntomas o complicaciones asociadas. Más específicamente, la diabetes, el Síndrome X y sus síntomas o complicaciones asociadas incluyen, entre otros, IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía oral o parenteral, y después de la formulación en preparaciones adecuadas para la ruta de administración prevista, pueden usarse como agentes terapéuticos para

tratar una afección mediada por SGLT.

Los siguientes "trastornos relacionados con la diabetes" son enfermedades, trastornos y afecciones que están relacionadas con la diabetes tipo 2 y, por lo tanto, pueden tratarse, controlarse o, en algunos casos, prevenirse, mediante tratamiento con los compuestos de esta invención: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) Síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico) y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente.

También se describe un método para el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones que responden a la modulación de SGLT en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una forma de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una forma de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método para tratar a un sujeto que lo necesita con una enfermedad mediada por SGLT, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno mediado por SGLT en un sujeto que lo necesita.

En un uso clínico de los compuestos de la invención, se pueden agregar aditivos farmacéuticamente aceptables a los mismos para formular diversas preparaciones de acuerdo con la ruta de administración prevista de los mismos, y se pueden administrar las preparaciones.

En el presente documento pueden usarse diversos aditivos generalmente usados en el campo de las composiciones farmacéuticas, que incluyen, por ejemplo, gelatina, lactosa, sacarosa, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, aluminato de metasilicato de magnesio, fosfato de calcio anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácido graso de sorbitano, polisorbato, éster de ácido graso de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino endurecido, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, ácido palmítico, ácido silicio ligero anhídrido, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábiga, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina.

Combinado con tales aditivos, el compuesto de la invención puede formularse en diversas formas de preparaciones, por ejemplo, preparaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos y supositorios; y preparaciones líquidas como jarabes, elixires e inyecciones. Estas preparaciones se pueden producir en cualquier método conocido en el campo de las composiciones farmacéuticas. Las preparaciones líquidas pueden estar en una forma tal que se disuelvan o suspendan en agua o en cualquier otro medio adecuado antes de su uso. Especialmente para inyecciones, la preparación se puede disolver o suspender, si se desea, en una solución salina fisiológica o solución de glucosa, y se puede agregar a la misma un tampón y un conservante.

Los compuestos de la invención son efectivos para animales, incluidos humanos y otros mamíferos. Cualquier médico, veterinario o clínico ordinario puede determinar fácilmente la necesidad, si la hay, de tratamiento con un compuesto instantáneo.

Los expertos en el tratamiento de trastornos, enfermedades o afecciones mediadas por SGLT pueden determinar la cantidad diaria efectiva a partir de los resultados de la prueba presentados a continuación y otra información. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de la invención utilizado, la afección particular que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como otros medicamentos que el paciente pueda tomar, como es bien sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los rangos de cantidad diaria efectiva mencionados aquí son, por lo tanto, solo pautas para

practicar la presente invención.

Preferiblemente, el método para el tratamiento de los trastornos de SGLT descritos en la presente invención usando cualquiera de los compuestos como se define en este documento, la forma de dosificación contendrá un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg; particularmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo del requerimiento de los sujetos, la severidad de la condición a tratar y el compuesto empleado. Se puede emplear el uso de la administración diaria o la dosificación posperiódica.

Cuando el compuesto de la invención, por ejemplo, se aplica en uso clínico, su dosis y su frecuencia de administración pueden variar según el sexo, la edad, el peso corporal y la condición del paciente y el tipo y el rango del tratamiento necesario con el compuesto. Para la administración oral, en general, la dosis del compuesto puede estar en un rango de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día o en un rango de aproximadamente 0,03 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día. La frecuencia de administración oral es preferiblemente de una a varias veces por día. Para la administración parenteral, la dosis puede estar en un rango de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, en un rango de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día o, en un intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día. La frecuencia de administración parenteral es preferiblemente de una a unas pocas veces por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de tabletas que contienen de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 750 mg, 800 mg, 900 mg y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

Cuando se trata un trastorno mediado por SGLT seleccionado de una o más de... enfermedades, se espera un efecto terapéutico al administrar los compuestos de la presente invención a una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. El régimen de dosificación puede variar desde una dosis diaria única o una dosis dividida de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para un mamífero grande, la dosis diaria total puede estar en un rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o un rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Los médicos, veterinarios y médicos ordinarios pueden determinar fácilmente la dosis efectiva del compuesto farmacéutico necesaria para tratar, prevenir, inhibir, retrasar o detener la enfermedad prevista, y pueden tratar fácilmente al paciente enfermo con el compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día (particularmente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día; y, más particularmente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día) y se puede administrar a una dosis de aproximadamente 0,001 mg/día kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día (particularmente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día, más particularmente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día e incluso más particularmente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día).

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos secos para reconstitución o inhalación, gránulos, pastillas, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios para administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

La preparación puede contener el compuesto de la invención en una cantidad en un rango de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100% en peso o, en un rango de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 60% en peso de la preparación. La preparación puede contener cualquier otro compuesto terapéuticamente efectivo.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente revelado, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo

después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

- 5 Algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se pretende que dichos solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta invención.
- 10 Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de sal con una base ópticamente activa, seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas estereoisoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros *cis-trans* y enantiómeros de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

E) Uso

Dosis

- 25 Para preparar composiciones farmacéuticas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tabletas convencionales tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y dorantes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a almidón (es decir, almidón de maíz, trigo o patata, que puede hidrolizarse), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes a base de sacarosa (azúcar de repostería; sacarosa más aproximadamente 7 a 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente 0,1 a 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir, celulosa microcristalina AVICEL™ disponible de FMC Corp.), fosfato dicálcico, dihidrato de sulfato de calcio, trihidrato de lactato de calcio y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, entre otros, goma de acacia, goma guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulósicos (es decir, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes solubles en agua o dispersables (es decir, ácido algínico y sus sales, silicato de magnesio y aluminio, hidroxietilcelulosa [es decir, TYLOSE™ disponible de Hoechst Celanese],
- 30 polietilenglicol, ácidos polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los desintegrantes adecuados incluyen, entre otros, almidones (maíz, papa, etc.), glicolatos de almidón de sodio, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de aluminio de magnesio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, agar, guar, algarroba, karaya, pectina y goma de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, entre otros, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y similares. Los dorantes adecuados incluyen, entre otros, talco, almidón de maíz, sílice (es decir, sílice CAB-O-SIL™ disponible de Cabot, sílice SYLOID™ disponible de WR Grace/Davison y sílice AEROSIL™ disponibles de Degussa) y similares. Se pueden agregar edulcorantes y saborizantes a las formas de dosificación sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación oral. Además, se pueden agregar o aplicar colorantes y recubrimientos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del medicamento o con fines estéticos. Estos vehículos están formulados con el activo farmacéutico para proporcionar una dosis precisa y apropiada del activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutica.

- 55 Generalmente, estos vehículos se mezclan con el activo farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de la forma farmacéutica activa de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Generalmente, la preformulación se formará mediante uno de tres métodos comunes: (a) granulación en húmedo, (b) granulación en seco y (c) mezcla en seco. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida de preformulación se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras que contienen las nuevas composiciones también pueden formularse en tabletas o píldoras multicapa para proporcionar un producto sostenido o de doble liberación. Por ejemplo, una tableta o píldora de liberación dual puede comprender una

dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen una serie de materiales poliméricos tales como goma laca, acetato de celulosa (es decir, ftalato de acetato de celulosa, trimetilato de acetato de celulosa), ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa succinato, copolímeros de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metacrilato y metacrilato de metilo y similares. Los comprimidos de liberación sostenida también pueden prepararse mediante recubrimiento de película o granulación húmeda usando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación húmeda actúa como agentes aglutinantes) o sólidos de bajo punto de fusión una forma fundida (que en una granulación húmeda puede incorporar el activo ingrediente). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir, cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), ésteres de jabones metálicos de ácidos grasos y otros materiales aceptables que pueden usarse para granular, recubrir, atrapar o de otro modo limitar la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación prolongada o sostenida.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen, pero no se limitan a soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, que incluyen gomas sintéticas y naturales como acacia, agar, alginato (es decir, alginato de propileno, alginato de sodio y similares), guar, karaya, algarrobo, pectina, tragacanto y goma de xantano, celulósicos como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa de hidroxipropilo, y sus combinaciones, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, carbómero (es decir, carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, entre otros, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. Los agentes desfloculantes o dispersantes adecuados incluyen lecitinas de grado farmacéutico. Los agentes floculantes adecuados incluyen, entre otros, electrolitos neutros simples (es decir, cloruro de sodio, potasio, cloruro y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbre o sulfatos, citratos y fosfatos (que pueden usarse conjuntamente en formulaciones como tampones de pH y agentes floculantes). Los conservantes adecuados incluyen, entre otros, parabenos (es decir, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Hay muchos vehículos líquidos que pueden usarse en formas de dosificación farmacéutica líquida; sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el agente de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no polares, como los ésteres grasos y los aceites líquidos, se utilizan mejor con agentes de suspensión como tensioactivos de HLB bajo (equilibrio Hidrófilo-Lipófilo), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se usan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de HLB superiores, silicatos de arcillas, gomas, celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las formas líquidas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una forma de dosificación intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos, cuya composición es bien conocida por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de una dosis terapéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, vesículas multilamelares y similares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente invención puede variar en un amplio intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg; preferiblemente, la dosis estará en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día para un promedio humano. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de tabletas que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 o 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto a tratar. Ventajosamente, un compuesto de la presente invención puede administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el progreso de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluida la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del sujeto, darán lugar a la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por lo tanto, ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se merecen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el uso de los compuestos de la invención como inhibidores de SGLT para un sujeto que lo necesite.

En su uso, los compuestos de la invención pueden combinarse con cualquier otro agente terapéutico que sea útil para el tratamiento de un trastorno mediado por SGLT.

La combinación incluye no solo la composición de los compuestos de la invención y otra sustancia activa, sino también la composición de los compuestos de la invención y otras dos o más sustancias activas. El alcance de las posibles combinaciones de un compuesto de la invención y una, dos o más sustancias activas están dentro del conocimiento de un experto en la materia para el tratamiento de un trastorno mediado por SGLT. Por ejemplo, para el tratamiento y manejo de la diabetes y el Síndrome X, es útil una combinación de un compuesto de la invención y una, dos o más sustancias activas seleccionadas de inhibidores de SGLT, moduladores de RXR, inhibidores de PPAR, insulina y similares. En particular, una composición que también contiene un agente de reabsorción de glucosa, además de un agente sensibilizador de insulina y/o un agente antidiabético, puede exhibir un efecto sinérgico para el tratamiento de la diabetes o la enfermedad del Síndrome X, o los síntomas asociados o complicaciones de la misma, que incluyen, pero no se limitan a, hiperglucemia, IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con una terapia no farmacológica tal como kinesiterapia, tratamiento dietético o radioterapia. El compuesto y las composiciones combinadas de la invención son eficaces para tratar y prevenir la diabetes.

Formulaciones

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de Fórmula (I) o una sal del mismo como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, volúmenes 1 -3, editados por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editados por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editados por Lieberman et al; publicados por Marcel Dekker, Inc.

F) Ejemplos biológicos

La capacidad de los compuestos de la presente invención para tratar una afección mediada por SGLT se determinó usando los siguientes procedimientos.

SGLT1 y SGLT2 se clonaron en forma de ADNc del intestino delgado humano (Genbank M24847) y del riñón humano (Genbank M95549), respectivamente. Posteriormente, cada ADNc completo se subclonó en pcADN con la integridad de cada construcción verificada mediante secuenciación de seguimiento. Para generar células CHO-K1 que expresan de forma estable SGLT1 humano o células SGLT2 CHO-K1 humanas se transfectaron usando reactivo DMRIE-C (Life Technologies, Gaithersburg, Md). Las células transfectadas se seleccionaron luego en presencia de 500 µg/ml del antibiótico G418 (Gibco-BRL, Grand Island, NY). Los clones individuales se caracterizaron usando el siguiente ensayo basado en células para el transporte de glucosa dependiente de sodio.

Primero, las líneas celulares que expresaban SGLT1 o SGLT2 humano se sembraron a una densidad de 65.000

células por pocillo por 200 μ l de medio de cultivo celular con 10 mM de NaButirato (Catálogo Aldrich N° 30341-0) en una placa de fondo plano de 96 pocillos (COSTAR, Catálogo N° 3903). Para las células CHO-K1 que expresan SGLT1 o SGLT2 humanas, el medio de cultivo comprendía Ham's F-12 (Catálogo Invitrogen N° 31765), Suero Bovino Fetal (Catálogo Invitrogen N° 16000), G418 (Geneticin, Cellgro Catálogo N° 30234-CI), Phlorizidin (Catálogo Sigma N° P3449), DPBS (Catálogo Cellgro N° 21030-CV), 14 C-metilo- α -D-glucopiranosido (catálogo Amersham N° CFB 76) y Metilo- α -D-glucopiranosido (Catálogo Sigma N° M- 9376).

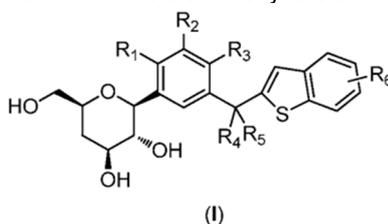
Las células se dejaron incubar durante 24 horas. Posteriormente, el medio se aspiró de las placas y las células se lavaron una vez con 150 μ l de tampón de ensayo y se incubaron 15 minutos con otro 150 μ l de tampón de ensayo que comprendía HEPES 50 mM pH 7,4, base Tris 20 mM, KCl 5 mM, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, y 137 mM NaCl. Después de eliminar el tampón de lavado, se agregaron 40 μ l de tampón de ensayo y 10 μ l de solución de compuesto a cada pocillo, que nuevamente se dejó incubar durante 10 minutos.

Después de la incubación de 10 minutos, se agregaron al pocillo apropiado 10 μ l de metilo- α -D-glucopiranosido diluido (Catálogo Sigma N° M-9376) que contenía 0,07 μ l 14 C-metilo- α -D-glucopiranosido (Catálogo Amersham N° CFB 76). se deja incubar durante otras 2 horas. El 14 C-metilo- α -D-glucopiranosido (Catálogo Sigma N° M-9376, St. Louis, Mo.) es un análogo de glucosa no metabolizable específico para transportadores de glucosa dependientes de sodio como se describió previamente por H. Peng y JE Lever en "Post-transcriptional regulation of Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) gene expression in LLC-PK1 cells", *J. Biol. Chem.* 270, 20536-42 (1995).

A continuación, las placas se lavaron dos veces con 150 μ l de DPBS helado (Catálogo Cellgro N° 21030) que luego se retiró completamente de las placas antes de agregar 50 μ l de MicroScint™-20 (Catálogo Packard N° 6013621) a cada pocillo para un tiempo de incubación de 20 minutos o más.

La absorción de 14 C-metilo- α -D-glucopiranosido dependiente de sodio se cuantificó midiendo la radioactividad. Las placas se contaron en un TopCount (Packard, Meriden, Connecticut). Los resultados se informan como % de inhibición o valor de CI₅₀ de un experimento representativo. La variabilidad para el ensayo funcional estuvo típicamente dentro del 20%. Los datos de % de inhibición o CI₅₀ derivados del mejor ajuste de la curva se muestran en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Potencia in vitro en ensayos SGLT1 y SGLT2

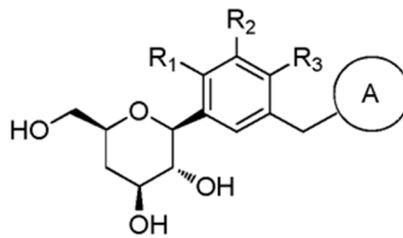


Co mp.	R ₁	R ₃	R ₂	R ₆	SGLT1 CI ₅₀ (nM)	SGLT2 CI ₅₀ (nM)	R ₄ /R ₅
1	OH	CH ₃	H	H	117	16	H/H
2	OH	OCH ₃	H	H	155	114	H/H
3	OH	Cl	H	H	115	22	H/H
4	OH	F	H	H	893	128	H/H
5	OH	OCH ₃	H	H	0%@3 μ M	0%@3 μ M	C=O
6	OH	CH ₃	H	H	0%@3 μ M	0%@3 μ M	C=O
7	OH	OCH ₃	H	H	43%@3 μ M	6%@3 μ M	=CH ₂
8	OH	CH ₃	H	H	41%@3 μ M	25%@3 μ M	=CH ₂
9	OH	OCH ₃	H	H	49%@3 μ M	57%@3 μ M	cy-C ₃ H ₅
10	OH	CH ₃	H	H	>3000	223	cy-C ₃ H ₅
11	OH	C ₂ H ₅	H	H	95%@3 μ M	61	H/H
12	OH	cy-C ₃ H ₅	H	H	99	683	H/H
13	OH	CN	H	H	57%@3 μ M	73%@0.3 μ M	H/H
14	OH	OCH ₃	H	H	46%@0.3 μ M	54%@0.3 μ M	CH ₃ /CH ₃
15	OH	CH ₃	H	H	52%@3 μ M	25%@0.3 μ M	CH ₃ /CH ₃
16	OH	CF ₃	H	H	240	77%@0.1 μ M	H/H
17	OH	CH=CH ₂	H	H	58%@0.1 μ M	64%@0.1 μ M	H/H
18	OH	OH	H	H	19%@3 μ M	13%@0.3 μ M	C=O
19	OH	CH ₃	H	F	220	41	H/H
20	OH	CH ₃	H	Cl	20%@0.1 μ M	84%@0.1 μ M	H/H
21	OH	OCH ₃	F	H	26%@0.1 μ M	78%@0.1 μ M	H/H

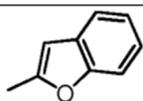
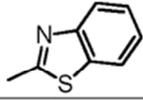
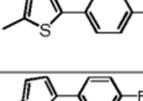
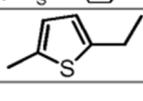
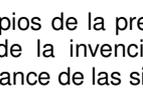
(Continuación)

22	OH	CH ₃	CH ₃	H	39%@0.1μM	67%@0.1μM	H/H
23	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	50%@0.1μM	70%@0.1μM	H/H
24	OCH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	31%@0.1μM	40%@0.1μM	H/H
25	Br	CH ₃	H	H	26%@0.1μM	47%@0.1μM	H/H
26		CH ₃	H	H	33%@0.1μM	57%@0.1μM	H/H
27		CH ₃	H	H	734	10	H/H

Tabla 3. Potencia in vitro en ensayos SGLT1 y SGLT2



(I)

Co mp.	R ₁	R ₃	R ₂	(A)	SGLT1 Cl ₅₀ (nM)	SGLT2 Cl ₅₀ (nM)
28	OH	CH ₃	H		33%@0.1μM	69%@0.1μM
29	OH	CH ₃	H		22%@0.1μM	41%@0.1μM
30	Br	CH ₃	H		44%@0.1μM	73%@0.1μM
31	OH	CH ₃	H		272	58%@0.1μM
32	OH	CH ₃	H		97	4

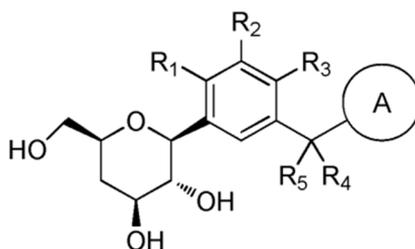
Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y modificaciones habituales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

5

10



15

en donde

R₁ es hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, heteroarilo, o halógeno;

R₂ es H, C₁₋₂ alquilo, o halógeno;

20

R₃ es C₁₋₄ alquilo, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, hidroxilo, C₃₋₅ cicloalquilo, ciano, o C₁₋₂ alqueno; en donde dicho C₁₋₄ alquilo puede estar sustituido con halógeno;

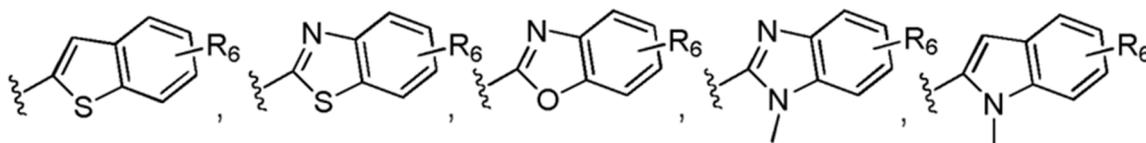
R₄ es H o C₁₋₄ alquilo;

R₅ es H o C₁₋₄ alquilo; o alternatively, R₄ está unido entre sí a R₅ para formar un cicloalquilo, alqueno u oxo;

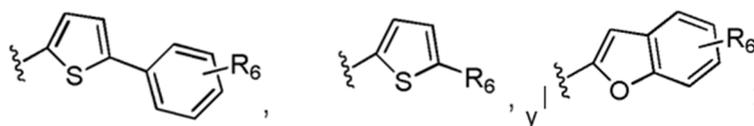
25

A se selecciona del grupo que consiste en:

30



35



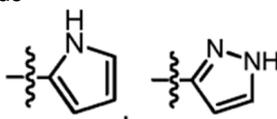
40

y
R₆ es H, halógeno, o C₁₋₄ alquilo;

45

o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde



R₁ es OH, -OCH₃, -OCH₂-CH = CH₂,

R₂ es H, -CH₃ o -F;

50

R₃ es -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -Cl, -F, -OCH₃, -CH=CH₂, -CN, o

R₄ es H o -CH₃;

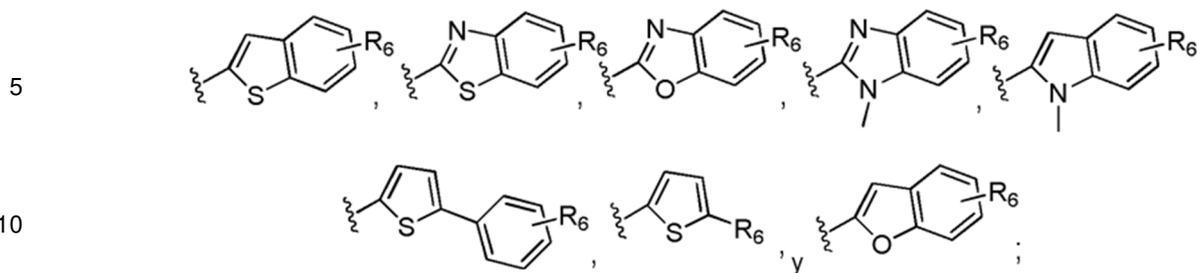


R₅ es H o -CH₃; o, alternatively, R₄ está unido a R₅ para formar

A se selecciona del grupo que consiste en:



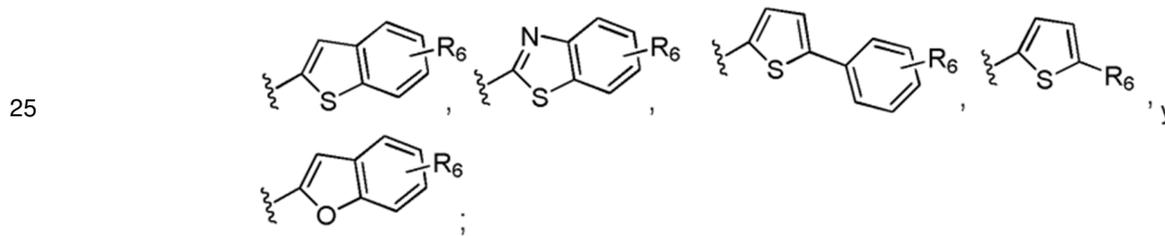
55



15 y
 R_6 es H, -F, -Cl o $-CH_2CH_3$;
 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, *isómero cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde

20 R_3 es $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, -Cl, $-OCH_3$, $-CH=CH_2$, -CN o ; y A se selecciona del grupo que consiste en:



o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, *isómero cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde

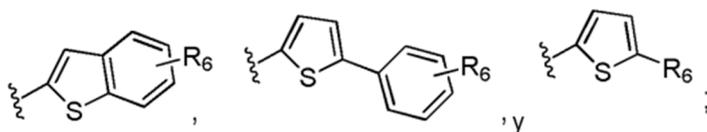
35 R_1 es -OH;

R_3 es $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, -F, -Cl, $-OCH_3$, $-CH=CH_2$, o ;

R_4 es H;

R_5 es H; y

40 A se selecciona del grupo que consiste en:



o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, *isómero cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

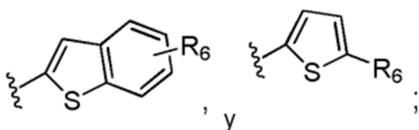
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

55 R_2 es H o -F;

R_3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -Cl o $-OCH_3$;

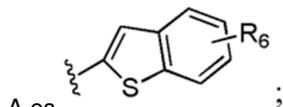
A se selecciona del grupo que consiste en:

60



5
 y
 R₆ es H, -F o -CH₂CH₃;
 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10
 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde



15
 A es
 y
 R₆ es H o -F;
 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20
 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde

R₂ es H;
 R₃ es -CH₃;
 y
 R₆ es H;
 25 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 3, en donde

30
 R₁ es -OH o -Br;
 R₂ es H;
 R₃ es -CH₃;
 R₄ es H;
 R₅ es H;
 35 y
 R₆ es H, CH₂CH₃ o -F;
 o un isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero *cis-trans*, racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40
 9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto se selecciona de:

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 45 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 50 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etil-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropil-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 55 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 60 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-

2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
 pirano-3,4-diol
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 5 2H-pirano-3,4-diol y
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde el compuesto se selecciona de:

10 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 15 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 20 2H-pirano-3,4-diol, y
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol.

11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un
 25 vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en donde el compuesto es

(a) seleccionado de:

30 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
 pirano-3,4-diol,
 35 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-fluoro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
 pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 40 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-ciclopropilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
 pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-(trifluorometilo)fenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 2H-pirano-3,4-diol,
 45 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-vinilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-clorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 50 2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 2H-pirano-3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-3,4-dimetilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-
 pirano-3,4-diol,
 55 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-(4-fluorofenilo)tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-
 2H-pirano-3,4-diol y
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol; o

(b)seleccionado de:

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 3,4-diol,
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-cloro-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-
 65 3,4-diol
 (2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-3-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-

2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-(benzo[b]tiofeno-2-ilmetilo)-4-etilo-2-hidroxifenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol,

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-

5 2H-pirano-3,4-diol, y

(2S,3R,4S,6S)-2-(5-((5-etiltiofeno-2-ilo)metilo)-2-hidroxi-4-metilfenilo)-6-(hidroximetilo)tetrahidro-2H-pirano-3,4-diol.

10 **13.** Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección mediada por actividad SGLT; en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es

(a) seleccionado del grupo que consiste en diabetes y Síndrome X; o

15 (b) seleccionado del grupo que consiste en IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trastorno del intestino irritable, inflamación y cataratas; o

(c) seleccionado del grupo que consiste en IDDM, NIDDM y obesidad; o

(d) seleccionado del grupo formado por IDDM, NIDDM, IGT, IFG, obesidad, nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, hipertensión, isquemia, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca.

20 **14.** El compuesto para uso de la reivindicación 13 en donde el compuesto de Fórmula (I) se usa en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 5 g/dosis.

25 **15.** Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65