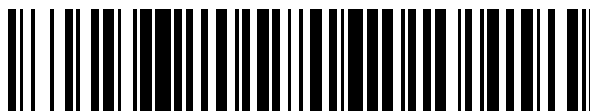


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 179**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/08** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010** **E 10776433 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2496583**

54 Título: **Derivados de dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol**

30 Prioridad:

**02.11.2009 US 257140 P**

**12.08.2010 US 372938 P**

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

**21.01.2015**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**MASCITTI, VINCENT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 527 179 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de dioxo- biciclo [3.2.1] octano-2,3,4-triol

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a derivados de dioxo-biciclo [3.2.1] octano-2,3,4-triol, composiciones farmacéuticas y los usos de los mismos como inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa (SGLT).

**Antecedentes**

10 La obesidad es un problema de salud significativo debido a sus graves complicaciones médicas que incluyen comorbilidades tales como hipertensión, resistencia a insulina, diabetes, enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca (denominadas colectivamente síndrome metabólico). La obesidad y sus comorbilidades relacionadas continúan provocando problemas de salud crecientes en el mundo desarrollado y están comenzando a afectar también al mundo en desarrollo. Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad la hacen la segunda causa principal de muerte prevenible en los Estados Unidos y provocan un efecto económico y psicosocial significativo en la sociedad. Véase, *McGinnis M, Foegen WH, "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993)*. Existe la necesidad de identificar y desarrollar nuevas medicaciones que traten y/o prevengan la obesidad y sus comorbilidades asociadas, en particular diabetes de tipo II (Tipo 2).

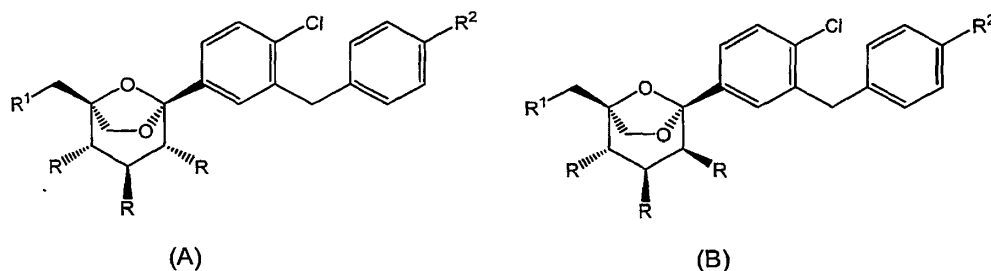
Más recientemente, se ha mostrado que los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa (SGLT), particularmente inhibidores de SGLT2, bloquean la reabsorción de glucosa del filtrado renal al glomérulo induciendo de este modo excreción de glucosa en la orina. A medida que se excreta glucosa en exceso, hay una reducción del nivel de glucosa en sangre, reducción del almacenamiento hepático de la glucosa, reducción de la secreción de insulina y, posteriormente, reducción de la conversión de carbohidratos a grasa y, en última instancia, reducción de la grasa acumulada. Se espera que la inhibición selectiva de SGLT2 normalice la glucosa en plasma potenciando la excreción de glucosa. En consecuencia, los inhibidores de SGLT2 proporcionan un medio atractivo para la mejora de las condiciones diabéticas sin aumentar el peso corporal o el riesgo de hipoglucemia. Véase, *Isaji, M., Current Opinion Investigational Drugs, 8(4), 285-292 (2007)*. Para una revisión general de SGLT como una diana terapéutica, véase también *Asano, T., y col., Drugs of the Future, 29(5), 461-466 (2004)*.

Pueden encontrarse ejemplos representativos de glucósidos que se ha mostrado que son útiles para el tratamiento de NIDDM y obesidad en las siguientes divulgaciones: Patentes de Estados Unidos N°: 6.515.117; 6.414.126; 7.101.856; 7.169.761; y 7.202.350; Publicaciones de Estados Unidos N°: US2002/0111315; US2002/0137903; US2004/0138439; US2005/0233988; US2006/0025349; US2006/0035841; y US2006/0632722; y Publicaciones de PCT N°: WO01/027128; WO02/044192; WO02/088157; WO03/099836; WO04/087727; WO05/021566; WO05/085267; WO06/008038; WO06/002912; WO06/062224; WO07/000445; WO07/093610; y WO08/002824.

Ciertos glucósidos son genotóxicos y afectan al material genético de una célula de modo que pueden ser potencialmente mutagénicos o cancerígenos. Pueden detectarse materiales genotóxicos usando ensayos convencionales tales como el ensayo de micronúcleos de células de mamífero *in vitro* (MNvit), borrador de las directrices de ensayo de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (borrador TG) 487 (2007); ensayo de aberración cromosómica de mamífero *in vitro*, OCDE TG 473 (1997); ensayo de mutación inversa bacteriana, OCDE TG 471 (1997); ensayo de micronúcleos de eritrocitos de mamífero, OCDE TG 474 (1997); o similares. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro y/o prevención de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, en particular, diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados.

**Sumario**

Un aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (A) o Fórmula (B)



45 en las que

R es -OH o, cuando R<sup>1</sup> es -O-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-C(O)-arilo, R es el mismo que R<sup>1</sup> u -OH;  
R<sup>1</sup> es -OH, F, Cl, -O-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-C(O)-O-arilo; y

$R^2$  es -OH, -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) u -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- $R^{2a}$ ;  
 con la condición de que cuando R es -OH y  $R^1$  es -OH,  $R^2$  sea -OH u -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- $R^{2a}$ ;  
 $R^{2a}$  es H, -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)-arilo, -C(O)-O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o -C(O)-O-arilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición también puede contener al menos un agente farmacéutico adicional. Los agentes preferidos incluyen agentes anti-obesidad y/o agentes anti-diabéticos.
- 10 También se describe un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno o afección modulado por la inhibición de SGLT2 en animales que incluye la etapa de administrar a un animal (preferentemente, un ser humano) que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (o una composición farmacéutica del mismo). Las enfermedades, afecciones, y/o trastornos modulados por la inhibición de SGLT2 incluyen, por ejemplo, diabetes de tipo II, nefropatía diabética, síndrome de resistencia a insulina,
- 15 hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, tolerancia a la glucosa alterada, obesidad (incluyendo control del peso o mantenimiento del peso), hipertensión y reducción del nivel de glucosa en la sangre.

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, agentes anti-obesidad y anti-diabéticos descritos posteriormente en el presente documento). La terapia de combinación puede administrarse como (a) una composición farmacéutica individual que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden.
- 20
- 25

Debe entenderse que tanto el sumario anterior como la siguiente descripción detallada son solamente ejemplares y explicativos y no restrictivos de la invención, como se reivindica.

### **Descripción detallada**

- 30 Esta invención puede entenderse incluso más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones ejemplares de la invención y los ejemplos incluidos en la misma.

- Antes de que los compuestos, composiciones y procedimientos se desvelen y se describen, se entenderá que esta invención no se limita a los procedimientos sintéticos específicos de preparación que, por supuesto, pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en el presente documento es únicamente con fines de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante. El plural y el singular deben tratarse como intercambiables, salvo indicación del número.
- 35

- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de fórmula general  $C_nH_{2n+1}$ . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo ( $C_1-C_6$ )" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De forma análoga, la porción alquilo (es decir, resto alquilo) de un grupo alcoxi tiene la misma definición que anteriormente. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes de halógeno, tales como percloro o perfluoroalquilos) independientemente seleccionados entre el grupo de sustituyentes enumerados.
- 40
- 45

"Arilo" se refiere a un anillo aromático, tal como benceno, fenilo o naftaleno.

- La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) evita o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento.
- 50

El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuentes de alimento, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares. Los "animales comestibles" se refieren a animales fuentes de alimento tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

- 55 La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o

toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se trata con los mismos.

Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" abarcan tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

- 5 Los términos "modulado", "modulando", o "modular", como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, se refiere a la inhibición del transportador de sodio-glucosa (en particular, SGLT2) con compuestos de la presente invención evitando de este modo parcial o completamente el transporte de glucosa a través del transportador.

- 10 La frase "compuestos de esta invención" (a menos que se identifique específicamente otra cosa) se refiere a compuestos de Fórmula (A), Fórmula (B) y todos los estereoisómeros puros y mixtos (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados con isótopos. Los hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención se consideran composiciones de esta invención, en las que el compuesto está junto con agua o disolvente, respectivamente. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir como co-cristales, polimorfos, o pueden existir en como sólidos amorfos. Todas estas formas se incluyen por la invención y las reivindicaciones.

En una realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (A).

En otra realización,  $R^1$  es -OH.

En una realización más,  $R^2$  es -OH.

En otra realización más,  $R^2$  es -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

- 20 Los compuestos de la presente invención contienen centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. A menos que se especifique otra cosa, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de esta invención, así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de esta invención. Además, también se describen isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de esta invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma *cis* como *trans*, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

- 30 Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fracciona, destilación, sublimación. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de esta invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral (cromatografía líquida de alto rendimiento).

- 35 También es posible que los intermedios y compuestos de esta invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que pueden interconvertirse a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol y imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es el resto de imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos en el anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión. El equilibrio entre forma cerrada y abierta de algunos intermedios (y/o mezclas de intermedios) es reminiscente del procedimiento de mutarrotación que implica aldosas, conocido por los expertos en la técnica.

- 45 La presente invención también incluye compuestos marcados por isótopos que son idénticos a los citados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tal como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I y <sup>36</sup>Cl, respectivamente.

- 50 Ciertos compuestos marcados con isótopos de esta invención (por ejemplo, los marcados con <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (es decir, <sup>3</sup>H) y carbono-14 (es decir, <sup>14</sup>C) se prefieren particularmente por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, <sup>2</sup>H) pueden proporcionar ciertas ventanas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semi-vida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales

como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos sustancialmente análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se indican a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

Algunos de los compuestos de esta invención pueden formar sales con cationes o aniones farmacéuticamente aceptables. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse mediante procedimientos convencionales, tales como combinando las entidades ácidas y básicas, normalmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, por evaporación del disolvente, o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos se obtienen en forma cristalina de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, tales como mediante disolución en un disolvente o disolventes apropiados, tales como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

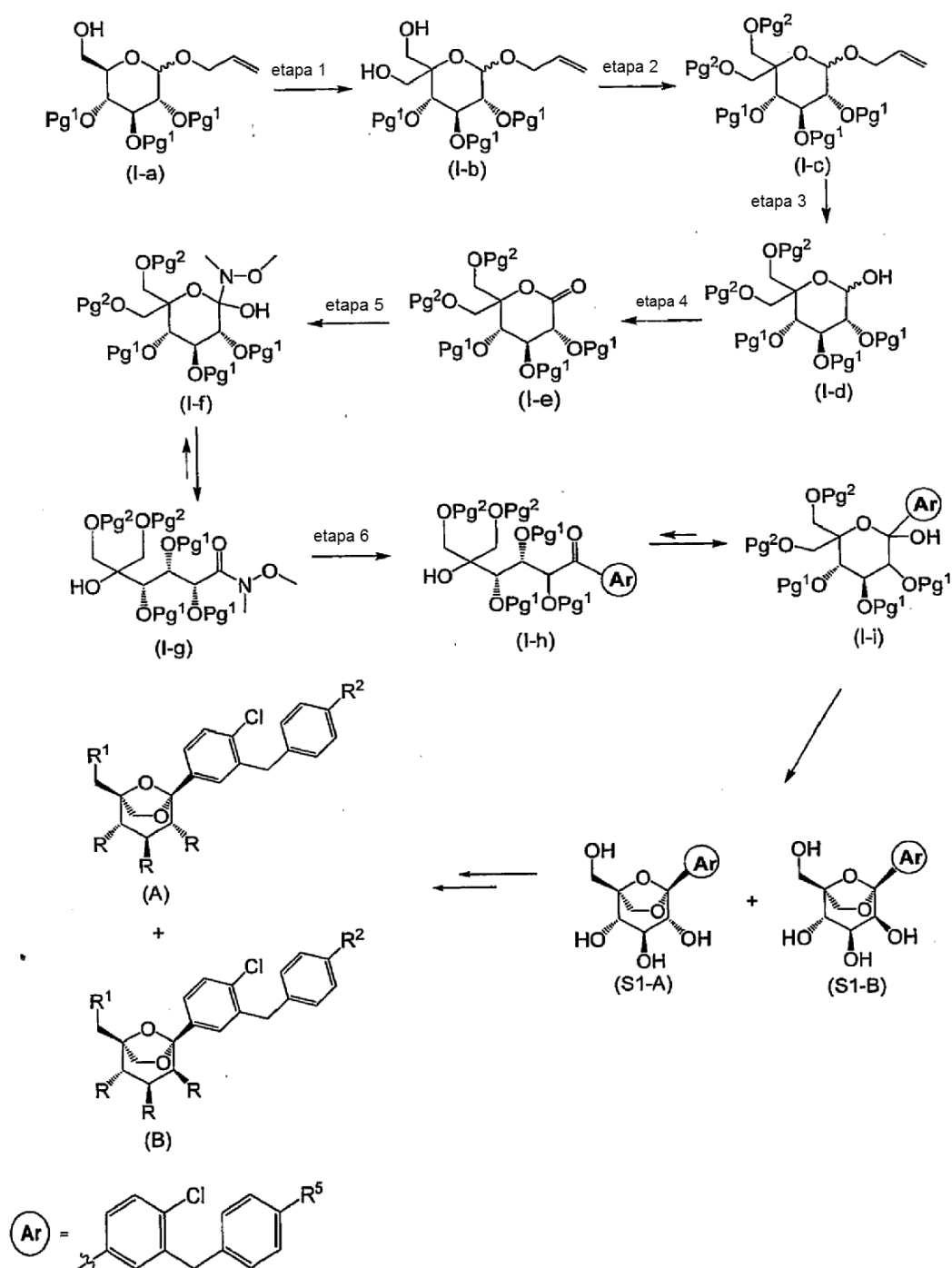
"Sales farmacéuticamente aceptables" pretende referirse a "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" o "sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables" dependiendo de la estructural real del compuesto. "Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" pretende emplearse para cualquier sal de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxica de los compuestos de esta invención o cualquiera de sus intermedios. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales metálicas de ácidos, tales como ortofosfato monoácido sódico y sulfato ácido potásico. Los ácidos orgánicos ilustrativos, que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Ilustrativos de dichos ácidos son, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxi-benzoico, fenilacético, cinnámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico, y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietano sulfónico. Dichas sales pueden existir en una forma hidratada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácidos de estos compuestos son solubles en agua y diversos disolventes orgánicos hidrófilos. "Sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables" pretenden emplearse en cualquier sal de adición de bases orgánicas o inorgánicas no tóxica de los compuestos de esta invención, o cualquiera de sus intermedios. Las bases ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio o bario; amoniaco, y aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina y picolina.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los ya conocidos en las técnicas químicas, particularmente en vista de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles generalmente a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante procedimientos generalmente descritos por Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Syntheses*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible a través de la bases de datos en línea [Beilstein](#))).

Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos que se indica a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Un "grupo protector hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores hidroxilo (O-Pg) incluyen por ejemplo, alilo, acetilo (Ac), sililo (como trimetilsilil (TMS) o *terc*-butildimetilsililo (TBS)), bencilo (Bn), para-metoxibencilo (PMB), tritilo (Tr), para-bromobenzoilo, para-nitrobenzoilo, benzoilo (Bz), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), [(3,4-dimetoxibencil)oxi]metilo (DMBM), metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), metiltiommetilo (MTM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), y similares (bencilideno para la protección de 1,3-dioles). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

El Esquema 1 expone los procedimientos generales que podrían usarse para proporcionar compuestos de la presente invención.



Esquema 1

Puede prepararse alil 2,3,4-tri-O-bencil-D-glucopiranosido (I-a, donde Pg<sup>1</sup> es un grupo bencilo) mediante procedimientos descritos por Shinya Hanashima, y col., en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 367 (2001); Patricia A. Gent y col. en *Journal of the Chemical Society, Perkin 1*, 1835 (1974); Hans Peter Wessel en the *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 7, 263, (1988); o Yoko Yuasa, y col., en *Organic Process Research & Development*, 8, 405-407 (2004). En la etapa 1 del Esquema 1, el grupo hidroximetileno puede introducirse sobre el glucósido por medio de una oxidación de Swern seguido de tratamiento con formaldehído en presencia de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico). Ésta se denomina como una reacción de aldol-Cannizzaro. La oxidación de Swern se describe por Kanji Omura y Daniel Swern en *Tetrahedron*, 34, 1651 (1978). También pueden usarse modificaciones de este procedimiento conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, también pueden usarse otros oxidantes, como el ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado descrito por Ozanne, A. y col. en *Organic Letters*, 5, 2903 (2003), así como otros oxidantes conocidos por los expertos en la técnica. La secuencia de aldol Cannizzaro se ha descrito por Robert Schaffer en the *Journal of The American Chemical Society*, 81, 5452 (1959) y Amigues,

E.J., et al., en Tetrahedron, 63,10042 (2007).

En la etapa 2 del Esquema 1, pueden añadirse grupos protectores ( $Pg^2$ ) mediante tratamiento del intermedio (I-b) con los reactivos y procedimientos apropiados para el grupo protector particular deseado. Por ejemplo, los grupos p-metoxibencilo (PMB) pueden introducirse por tratamiento del intermedio (I-b) con bromuro de p-metoxibencilo o cloruro de p-metoxibencilo en presencia de hidruro sódico, hidruro potásico, *terc*-butóxido potásico en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o N,N-dimetilformamida (DMF). También pueden usarse condiciones que implican parametoxibenciltricloroacetimidato en presencia de una cantidad catalítica de ácido (por ejemplo, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico) en un disolvente, tal como diclorometano, heptano o hexanos. Pueden introducirse grupos bencilo (Bn) por tratamiento del intermedio (I-b) con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en presencia de hidruro sódico, hidruro potásico, *terc*-butóxido potásico en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o N,N-dimetilformamida. También pueden usarse condiciones que implican tricloroacetimidato de bencilo en presencia de una cantidad catalítica de ácido (por ejemplo, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico) en un disolvente, tal como diclorometano, heptano o hexanos.

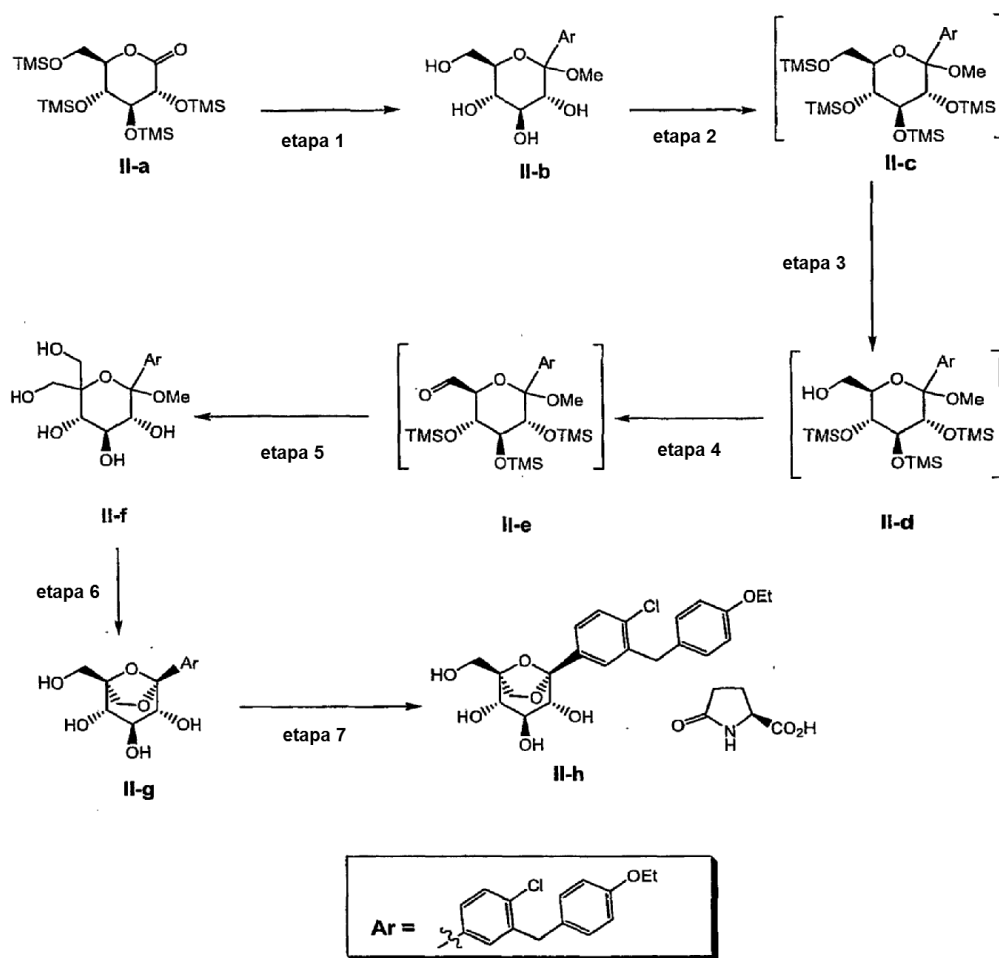
En la etapa 3 del Esquema 1, el grupo de protección alilo se retira (por ejemplo, por tratamiento con cloruro de paladio en metanol; también puede usarse un co-disolvente como diclorometano; también podrían usarse otras condiciones conocidas por los expertos en la técnica, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991) para formar el lactol (I-d).

En la etapa 4 del Esquema 1, la oxidación del grupo hidroxilo desprotegido en un grupo oxo (por ejemplo, oxidación de Swern) forma entonces la lactona (I-e).

En la etapa 5 del Esquema 1, la lactona (I-e) se hace reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina para formar la amida de Weinreb correspondiente que puede existir en equilibrio en una forma cerrada/abierta (I-f/I-g). La "amida de Weinreb" (I-a) puede prepararse usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, Nahm, S., y S.M. Weinreb, Tetrahedron Letters, 22 (39), 3815-1818 (1981). Por ejemplo, el intermedio (I-f/I-g) puede prepararse a partir de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina disponible en el mercado y un agente de activación (por ejemplo, trimetilaluminio).

En la etapa 6 del Esquema 1, el grupo arilbencilo (Ar, donde  $R^5$  es OEt, OTBS, o cualquier precursor protegido adecuadamente con respecto al  $R^2$  reivindicado) se introduce usando el reactivo organometálico deseado (por ejemplo, compuesto de organolitio ( $ArLi$ ) o compuesto de organomagnesio ( $ArMgX$ )) en tetrahidrofurano (THF) a una temperatura que varía de aproximadamente  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  seguido de hidrólisis (tras un periodo de reposo en condiciones próticas) para dar el lactol correspondiente (I-i) que puede estar en equilibrio con la cetona correspondiente (I-h). El motivo cetol puenteado encontrado en (A) y (B) puede prepararse eliminando los grupos protectores ( $Pg^2$ ) usando los reactivos apropiados para los grupos protectores empleados. Por ejemplo, los grupos protectores PMB pueden eliminarse por tratamiento con ácido trifluoroacético en presencia de anisol y diclorometano (DCM) de aproximadamente  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura ambiente). Después, los grupos protectores restantes ( $Pg^1$ ) pueden eliminarse usando la química apropiada para los grupos protectores particulares. Por ejemplo, los grupos protectores bencilo pueden eliminarse mediante tratamiento con ácido fórmico en presencia de paladio (negro de Pd) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol/THF) a aproximadamente temperatura ambiente para producir los compuestos (S1-A) y (S1-B). Dependiendo de  $R^5$ , los compuestos obtenidos de este modo pueden entonces funcionalizarse fácilmente en otros compuestos de estructuras (A) y (B) de la presente invención usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidas que se conocen por los expertos en la técnica. Véase la sección de ejemplo para más detalles.

Los compuestos o intermedios de la presente invención pueden prepararse como co-cristales usando cualquier procedimiento adecuado. Se describe un esquema representativo para preparar dichos co-cristales en el Esquema 2.



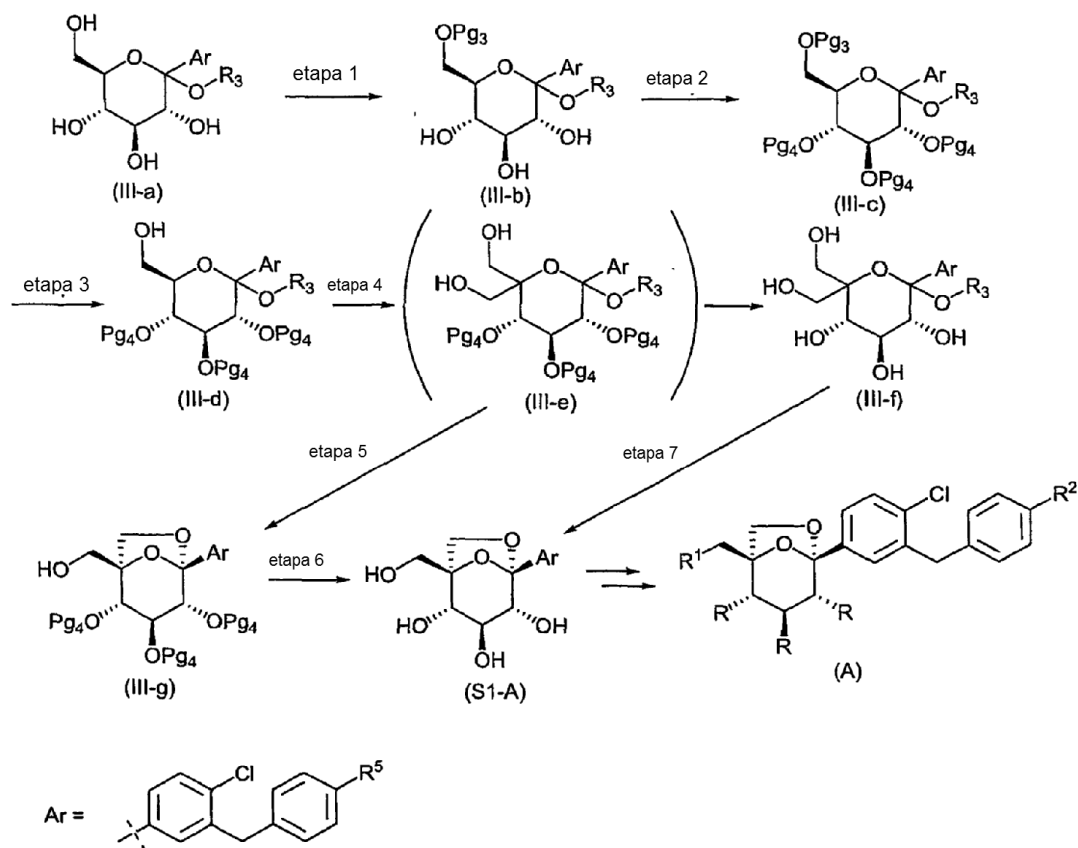
Esquema 2

- En el Esquema 2, en el que Me es metilo y Et es etilo, en la etapa 1, 1-(5-bromo-2-clorobencil)-4-etoxibenceno se disuelve en 3:1, tolueno:tetrahidrofurano seguido de refrigeración de la solución resultante a  $<-70^{\circ}\text{C}$ . A esta solución se le añade hexil litio mientras se mantiene la reacción a  $\leq 65^{\circ}\text{C}$  seguido de agitación durante 1 hora. Se disuelve (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililo)-6-((trimetilsililo)metil)-tetrahidropiran-2-ona (II-a) en tolueno y la solución resultante se enfría a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Después, esta solución se añade a la solución de aril litio a  $-70^{\circ}\text{C}$  seguido de agitación durante 1 hora. Después, se añade una solución de ácido metanosulfónico en metanol seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 16 a 24 horas. La reacción se considera completa cuando el nivel de  $\alpha$ -anómeros es  $\leq 3\%$ . Después, la reacción se basicifica mediante la adición de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico. Las sales resultantes se retiran por filtración seguida de concentración de la solución del producto en bruto. Se añade 2-metiltetrahidrofurano como co-disolvente y la fase orgánica se extrae dos veces con agua. La fase orgánica después se concentra hasta 4 volúmenes en tolueno. Después, este concentrado se añade a una solución 5:1, heptano:tolueno, causando la formación de un precipitado. Los sólidos se recogen y se secan al vacío para proporcionar un sólido.
- En la etapa 2 del Esquema 2, a (II-b) en cloruro de metileno se le añade imidazol seguido de refrigeración a  $0^{\circ}\text{C}$  y después la adición de cloruro de trimetilsililo para dar el producto persililado. La reacción se calienta a temperatura ambiente y se inactiva mediante la adición de agua, y la fase orgánica se lava con agua. Esta solución en bruto en cloruro de metileno de (II-c) se seca sobre sulfato sódico y después se lleva en bruto a la siguiente etapa.
- En la etapa 3 del Esquema 2, la solución en bruto de (II-c) en cloruro de metileno se concentra a bajo volumen y después el disolvente se intercambia a metanol. La solución en metanol de (II-c) se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$ , después se añade 1% en mol de carbonato potásico como una solución en metanol seguido de agitación durante 5 horas. Después, la reacción se interrumpe mediante la adición de 1% en mol de ácido acético en metanol seguido de calentamiento a temperatura ambiente, intercambio de disolvente a acetato de etilo, y después filtración de la cantidad secundaria de sólidos inorgánicos. La solución en bruto en acetato de etilo de (II-d) se toma directamente en la siguiente etapa.
- En la etapa 4 del Esquema 2, la solución en bruto de (II-d) se concentra a bajo volumen, después se diluye con cloruro de metileno y dimetilsulfóxido. Se añade trietilamina seguido de refrigeración a  $10^{\circ}\text{C}$  y después se añade en 3 porciones complejo de trióxido de azufre y piridina en forma de un sólido en intervalos de 10 minutos. La reacción



se agita durante 3 horas más a 10 °C antes de interrumpirla con agua y calentamiento a temperatura ambiente. Las fases se separan seguidas de lavado de la fase de cloruro de metileno con cloruro de amonio acuoso. La solución en bruto de cloruro de metileno de (II-e) se toma directamente en la siguiente etapa.

- En la etapa 5 del Esquema 2, la solución en bruto de (II-e) se concentra a bajo volumen y después el disolvente se intercambia por etanol. Se añaden treinta equivalentes de formaldehído acuoso seguido de calentamiento a 55 °C. Se añade una solución acuosa de 2 equivalentes de fosfato potásico tribásico seguido de agitación durante 24 horas a 55 °C. Después, la temperatura de reacción se eleva a 70 °C durante 12 horas más. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con *tert*-butil metil éter y salmuera. Las fases se separan seguidas del intercambio de disolvente de la fase orgánica por acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava con salmuera y se concentra a bajo volumen. Después, el concentrado en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5%, tolueno al 95%. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran a bajo volumen. Se añade metanol seguido de agitación hasta que se produce la precipitación. La suspensión se enfría y los sólidos se recogen y aclaran con heptano seguido de secado. El producto (II-f) se aísla en forma de un sólido.
- En la etapa 6 del Esquema 2, el compuesto (II-f) se disuelve en 5 volúmenes de cloruro de metileno seguido de la adición de 1% en mol de ácido tósico SiliaBond® y agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. El catalizador de ácido se retira por filtración y la solución de cloruro de metileno de (II-g) se toma directamente en el procedimiento de co-cristalización de la siguiente etapa.
- En la etapa 7 del Esquema 2, la solución de cloruro de metileno de (II-g) se concentra y después el disolvente se intercambia por 2-propanol. Se añade agua seguido de calentamiento a 55 °C. Se añade una solución acuosa de ácido L-pirolutámico seguido de refrigeración de la solución resultante a temperatura ambiente. Después, la solución se siembra y se granula durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, los sólidos se recogen y se aclaran con heptano seguido de secado. El producto (II-h) se aísla en forma de un sólido.
- Se representa una ruta sintética alternativa para los compuestos (S1-A) en el Esquema 3 y se describe a continuación.



Esquema 3

La síntesis de (III-a), donde  $R_3$  es un alquilo o alquilo sustituido con flúor (excepto para el carbono adyacente al átomo de oxígeno) puede prepararse de un modo similar al que se ha descrito en la etapa 1 del Esquema 2. En la etapa 1 del Esquema 3, el grupo hidroxilo primario está protegido selectivamente por un grupo protector apropiado.

Por ejemplo, puede introducirse un grupo tritilo ( $Pg_3 = Tr$ ) por tratamiento del intermedio (III-a) con clorotrifetilmetano en presencia de una base como piridina en un disolvente como tolueno, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente. Se conocen ejemplos adicionales de dichos grupos protectores y condiciones experimentales por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En la etapa 2 del Esquema 3, los grupos hidroxilo secundarios pueden protegerse por los grupos protectores apropiados. Por ejemplo, pueden introducirse grupos bencilo ( $Pg_4$  es Bn) por tratamiento del intermedio (III-b) con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en presencia de hidruro sódico, hidruro potásico, *tert*-butoxido potásico en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados Celsius a aproximadamente 80 grados Celsius. Pueden introducirse grupos acetilo o benzoilo ( $Pg_4 = Ac$  o Bz) por tratamiento del intermedio (III-b) con cloruro de acetilo, bromuro de acetilo o anhídrido acético o cloruro de benzoilo o anhídrido benzoico en presencia de una base como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados Celsius a aproximadamente 80 grados Celsius.

En la etapa 3 del Esquema 3, el grupo hidroxilo primario se desprotege para conducir al intermedio (III-d). Cuando  $Pg_3$  es Tr, el intermedio (III-c) se trata en presencia de un ácido como ácido *para*-toluenosulfónico en un disolvente alcohólico como metanol a una temperatura que varía de aproximadamente -20 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente para proporcionar intermedio (III-d). Pueden usarse co-disolventes como cloroformo.

En la etapa 4 del Esquema 3, se introduce un grupo hidroximetileno a través de un procedimiento similar al que se ha descrito ya en el Esquema 1 (etapa 1) y el Esquema 2 (etapas 4 y 5). En esta etapa pueden usarse otras fuentes de formaldehído, como paraformaldehído en un disolvente como etanol a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 70 grados Celsius en presencia de un alcóxido de metal alcalino. Cuando  $Pg_4$  es Bn, esta etapa proporciona el intermedio (III-e) y cuando  $Pg_4$  es Ac o Bz, esta etapa proporciona el intermedio (III-f).

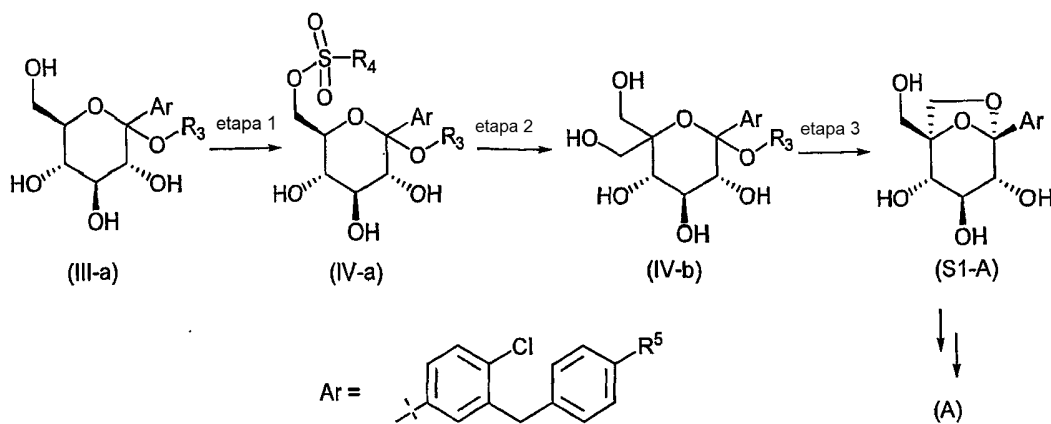
En la etapa 5 del Esquema 3, el intermedio (III-e) se trata con un ácido como ácido trifluoroacético o una resina ácida en un disolvente como diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente -10 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente para producir el intermedio (III-g).

En la etapa 6 del Esquema 3, los grupos protectores restantes ( $Pg_4$ ) pueden entonces eliminarse usando la química apropiada para los grupos protectores particulares. Por ejemplo, los grupos protectores bencilo pueden eliminarse mediante tratamiento con ácido fórmico en presencia de paladio (negro de Pd) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol/THF) a aproximadamente temperatura ambiente para producir el compuesto (S1-A).

En la etapa 7 del Esquema 3, el intermedio (III-f) se trata con un ácido como ácido trifluoroacético o una resina ácida en un disolvente como diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente -10 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente para producir el compuesto (S1-A).

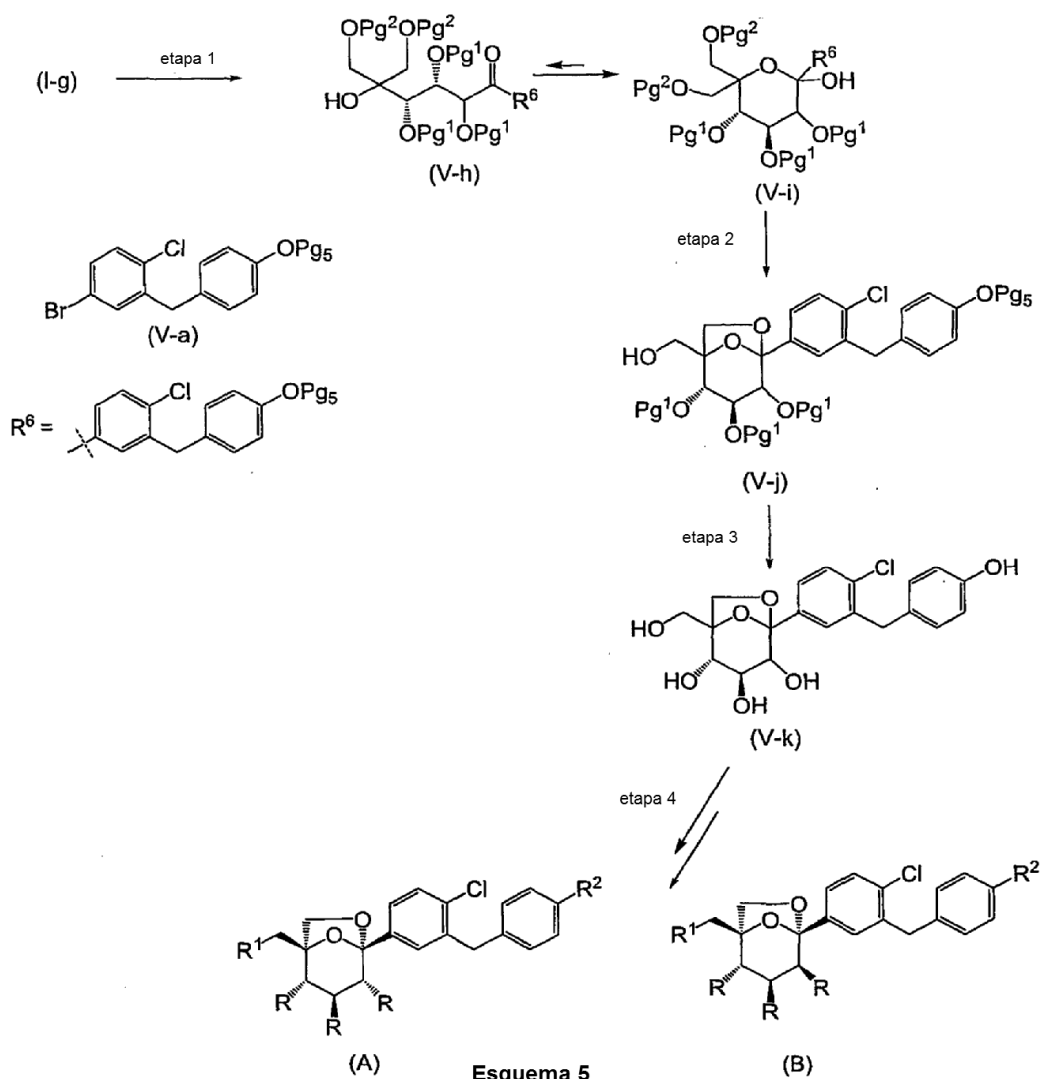
Dependiendo de  $R^5$ , los compuestos obtenidos de este modo pueden entonces funcionalizarse fácilmente en otros compuestos de la presente invención de estructura (A) usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidas que se conocen por los expertos en la técnica. Véase la sección de ejemplo para más detalles.

Se representa otro esquema alternativo para sintetizar el producto (A) en el Esquema 4 y se describe a continuación.



Esquema 4

- En la etapa 1 del Esquema 4, el intermedio (III-a) se trata con el cloruro de arilsulfonilo apropiado  $R_4SO_2Cl$  o anhídrido arilsulfónico  $R_4S(O)_2OS(O)_2R_4$  (donde  $R_4$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido, tal como se encuentra en los cloruros de arilsulfonilo cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo, cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo, cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo, cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo, cloruro de 4-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo, y cloruro de 2,4,6-tricloro-bencenosulfonilo, y en el anhídrido arilsulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico) en presencia de una base como piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano a una temperatura que varía de aproximadamente -20 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente. Pueden usarse algunos ácidos de Lewis, como bromuro de cinc (II), como aditivos.
- En la etapa 2 del Esquema 4, el intermedio (IV-a) se somete a una oxidación de tipo Kornblum (véase, Kornblum, N., y col., Journal of The American Chemical Society, 81, 4113 (1959)) para producir el aldehído correspondiente que puede existir en equilibrio con la forma hidrato y/o hemiacetal correspondiente. Por ejemplo, el intermedio (IV-a) se trata en presencia de una base como piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente como dimetilsulfóxido a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150 grados Celsius. Después, el intermedio aldehído producido se somete a las condiciones de aldol/Cannizzaro que se han descrito para la etapa 1 (Esquema 1) y la etapa 5 (Esquema 2) para producir el intermedio (IV-b).
- En la etapa 3 del Esquema 4, el intermedio (IV-b) se trata con un ácido como ácido trifluoroacético o una resina ácida en un disolvente como diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente -10 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente para producir (S1-A). Dependiendo de  $R^5$ , los compuestos obtenidos de este modo pueden entonces funcionalizarse fácilmente en otros compuestos reivindicados de estructura (A) de la presente invención usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidas que se conocen por los expertos en la técnica. Véase la sección de ejemplo para más detalles.
- A los compuestos (A) y (B) de la presente invención también se puede acceder a través del procedimiento descrito en el Esquema 5.



Esquema 5

En la etapa 1 del Esquema 5, que proporciona el intermedio (V-i), la etapa de adición de organometálico se realiza de un modo similar al descrito en el Esquema 1, etapa 6, usando el reactivo organometálico obtenido a partir de (V-a), donde  $Pg_5$  es un grupo protector adecuado para el grupo hidroxilo. Por ejemplo,  $Pg_5$  puede ser un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS) (véase el documento US2007/0054867 para la preparación de, por ejemplo, {4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)-metil]-fenoxi}-*tert*-butil-dimetil-silano).

En la etapa 2 del Esquema 5, cuando  $Pg^2$  = PMB, el intermedio (V-i) se trata con un ácido como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o una resina ácida en presencia de anisol en un disolvente como diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente -10 grados Celsius a aproximadamente temperatura ambiente para producir el intermedio (V-j).

En la etapa 3 del Esquema 5, los grupos protectores ( $Pg_5$ ) y ( $Pg^1$ ) pueden eliminarse para proporcionar (V-k). Típicamente ( $Pg_5$ ) es TBS y  $Pg^1$  es Bn. En esta circunstancia, los grupos protectores se retiran mediante tratamiento secuencial de (V-j) con 1) fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano a una temperatura que varía de 0 grados Celsius a aproximadamente 40 grados Celsius y 2) tratamiento con ácido fórmico en presencia de paladio (negro de Pd) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol/THF) a aproximadamente temperatura ambiente. En esta secuencia, el orden de las 2 reacciones es intercambiable.

En la etapa 4 del Esquema 5, el intermedio (V-k) puede tratarse, por ejemplo, con un agente de alquilación de elección en condiciones convencionales para alquilar selectivamente el grupo fenol. Además, los compuestos obtenidos de este modo pueden funcionalizarse entonces fácilmente en otros compuestos reivindicados de estructura (A) y (B) de la presente invención usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidas que se conocen por los expertos en la técnica. Véase la sección de ejemplo para más detalles.

Un experto en la técnica también entenderá que la química que se ha descrito anteriormente en los esquemas 1 a 5 representa diferentes modos de acceder al intermedio (V-k).

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de los transportadores de sodio-glucosa (en particular SGLT2); por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos usados en la misma) pueden también usarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y fin para el que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan en general basándose en disolventes reconocidos por expertos en la materia como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saporíferos y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de esta invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de esta invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas disolventes. Dichas moléculas de disolvente son las usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen preferentemente en forma cristalina. Pueden usarse otros disolventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butina-diol y similares. Las formas cristalinas también pueden existir como complejos con otras moléculas pequeñas inocuas, tales como L-fenilalanina, L-prolina, ácido L-piroglutámico y similares, como co-cristales o solvatos o hidratos del material co-cristalino. Los solvatos, hidratos y compuestos co-cristalinos pueden prepararse usando procedimientos descritos en la Publicación PCT N° WO 08/002824, incorporada en el presente documento por referencia, u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede envasarse de una diversidad de maneras dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y de vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Se describe además un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de transportadores de sodio-glucosa en un animal que incluye administrar a un animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la inhibición de SGLT2.

Un aspecto de la presente invención es el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, sobrepeso, aumento del peso o mantenimiento del peso).

La obesidad y el sobrepeso se definen en general por el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula por peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados ( $\text{kg/m}^2$ ). El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ , y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30  $\text{kg/m}^2$ . Véase, por ejemplo, *National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services*, publicación de NIH N° 98-4083 (1998).

También se describe el tratamiento o retardo de la progresión o aparición de diabetes o trastornos relacionados con la diabetes incluyendo diabetes mellitus de tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente, también denominada "IDDM") y de tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, también denominada "NIDDM"), tolerancia a la glucosa alterada, curación de heridas retardada, hiperinsulinemia, niveles de ácidos grasos en sangre elevados, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, niveles de lipoproteína de alta densidad aumentados, resistencia a insulina, hiperglucemia y complicaciones diabéticas (tales como aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía).

También se describe el tratamiento de comorbilidades de obesidad, tales como síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca. Para información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, *Zimmet, P.Z., y coll., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?," Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005); y Alberti, K.G., y col., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," Lancet, 366, 1059-62 (2005).*

Preferentemente, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal como reducción de leptina en plasma, proteína sensible a C (CRP) y/o colesterol, en comparación con un control de vehículo que no contiene fármaco. La administración de los compuestos de la presente invención puede también proporcionar una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en los niveles de glucosa en suero.

Para un ser humano adulto normal que tenga un peso corporal de aproximadamente 100 kg, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal es típicamente suficiente, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. Sin embargo, puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se trate, la vía pretendida de administración, el compuesto particular que se administre y similares. La determinación de intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un paciente en particular está dentro de la capacidad de un experto habitual en la materia que tenga el beneficio de la presente divulgación. También se observa que los compuestos de la presente invención pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, formas que también se conocen bien por un experto en la materia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se describen procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad (incluyendo supresores del apetito), agentes anti-diabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes reductores de lípidos, agentes anti-inflamatorios y agentes anti-hipertensores.

Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen antagonistas del cannabinoide-1 (CB-1) (tales como rimonabant), inhibidores de 11 $\beta$ -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 $\beta$ -HSD de tipo 1), inhibidor de esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas  $\beta_3$  adrenérgicos, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de hormonas estimulantes de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorécticos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas de neuropéptido-Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5), PYY<sub>3-36</sub> (incluyendo análogos de los mismos), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas del péptido de tipo glucagón 1, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de *Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY* y *Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH*), inhibidores de proteína relacionada con agutí humano (AGRP), antagonistas de grelina, antagonistas o agonistas inversos de histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de intestino, tales como dirlotapida), antagonistas opioides, antagonista de orexina y similares.

Los agentes anti-obesidad preferidos para su uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen antagonistas de CB-1 (por ejemplo, rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS N° 464213-10-3) y

AVE1625 (CAS N° CAS358970-97-5)), inhibidores de MTP selectivos de intestino (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (CAS N° 403987) y CAS N° 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrito en la Publicación de PCT N° WO 2005/116034 o Publicación de Estados Unidos N° 2005-0267100 A1),  
 5 agonistas de 5HT2C (por ejemplo, lorcaserina), agonista de MCR4 (por ejemplo, compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY<sub>3-36</sub> (como se usa en el presente documento "PYY<sub>3-36</sub>" incluye análogos, como PYY<sub>3-36</sub> pegilado, por ejemplo, los descritos en la publicación de Estados Unidos 2006/0178501), antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (N° CAS 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida (Byetta®), AOD-9604 (N° CAS 221231-10-3) y sibutramina. Preferentemente, los compuestos de la  
 10 presente invención y terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Los agentes anti-diabéticos adecuados incluyen un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC-2), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un inhibidor de diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) 1 o 2, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de  $\alpha$ -amilasa (por ejemplo, tendamistato, trestatina y AL-3688), un inhibidor de  $\alpha$ -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR $\gamma$  (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un agonista de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, exendina-3, exendina-4 y liraglutida), un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos desvelados en Zhang, S., y col., *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol), un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista A2, un inhibidor de quinasa c-jun amino-terminal (JNK), insulina, un mimético de insulina, un inhibidor del glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor de VPAC2 y un activador de glucoquinasa. Son agentes anti-diabéticos preferidos los inhibidores de metformina y DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina).

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen preventivos y tratamientos de infección del tracto urinario/tracto genital. Los agentes ejemplares incluyen arándanos rojos (es decir *Vaccinium macrocarpon*) y derivados de arándanos rojos tales como zumo de arándanos rojos, extractos de arándanos rojos o flavonoles de arándanos rojos. Los extractos de arándanos rojos pueden incluir uno o más flavonoles (es decir antocianinas y proantocianidinas) o un compuesto de flavonol de arándano rojo purificado, incluyendo miricetin-3- $\beta$ -xilopiranosido, quercetin-3- $\beta$ -glucósido, quercetin-3- $\alpha$ -arabinopiranosido, 3'-metoxiquercetin-3- $\alpha$ -xilopiranosido, quercetin-3-O-(6"-p-coumarilo)- $\beta$ -galactósido, quercetin-3-O-(6"benzoi)- $\beta$ -galactósido y/o quercetin-3- $\alpha$ -arabinofuranósido.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran adicionalmente por los siguientes Ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que se conocerán otras variaciones de los mismos, o resultarán evidentes a la luz de la presente divulgación, para un experto habitual en la materia.

## 40 Ejemplos

A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI) Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), y Accela ChemBio (San Diego, CA).

## 45 Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Varian Unity™ 400 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz por protones. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (delta) con respecto al disolvente residual como una referencia interna. Las formas de los picos se representan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho; 2s, dos singletes; d a, doblete ancho. Los espectros de masas de ionización por electropulverización (EM) se obtuvieron en un instrumento Waters™ ZMD (gas portador: nitrógeno; disolvente A: agua/ácido fórmico al 0,01%, disolvente B: acetonitrilo/ácido fórmico al 0,005%; disponible en Waters Corp., Milford, MA). Los espectros de masas de alto rendimiento (EMAR) se obtuvieron en un instrumento Agilent™ Modelo 6210 o 6220A tiempo de vuelo. Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro individual o bromo individual, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contenían <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl y 1:1 para iones que contenían <sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) y se da la intensidad de únicamente el ión de masa inferior. En algunos casos únicamente se dan picos de RMN <sup>1</sup>H representativos.

La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker™ (40 micrómetros; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas vítreas o en columnas Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc.,

Shelton, CT). La CLMP (cromatografía líquida de media presión) se realizó usando un sistema de purificación Biotage™ SP o Combiflash® Companion® de Teledyne™ Isco™; se usaron un cartucho Biotage™ SNAP KPsilo o Redisep Rf sílica (de Teledyne™ Isco™) con baja presión de nitrógeno. El análisis por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) se realizó usando CL-UV Shimadzu™ 10A o una HPLC preparativa Agilent™ 1100. Excepto cuando se indique otra cosa, todas las reacciones se realizaron en una atmósfera inerte de gas nitrógeno usando disolventes anhidros. Además, excepto cuando se indique otra cosa, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (~23 °C). Al hacer el análisis por TLC (cromatografía de capa fina), el  $R_f$  se define como la relación de la distancia recorrida por el compuesto dividida por la distancia recorrida por el eluyente.  $T_r$  (Tiempo de retención).

## 10 **Materiales de Partida**

Generalmente, cualquiera de los siguientes materiales de partida puede prepararse usando los procedimientos descritos en los Esquemas 7 u 8 de la Publicación de Estados Unidos N° 2008/0132563, o como alternativa, los Esquemas 2, 3 u 8 de la Publicación de Estados Unidos N° 2007/0259821. Más específicamente, los siguientes materiales de partida usados en los siguientes Ejemplos pueden prepararse usando los procedimientos descritos en las referencias correspondientes o adquirirse en el proveedor correspondiente.

4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol puede prepararse mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo III del documento EP1828216B1.

Pueden adquirirse 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno y (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)-metanona en Shanghai Haoyuan Chemexpress Co., Ltd., Shanghai, República Popular China.

20 Los siguientes materiales de partida se prepararon como se describe a continuación.

### 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol.

A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno (5,0 g, 15,35 mmol) en diclorometano (20,0 ml) enfriada a 0 grados Celsius en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota durante 30 minutos una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (17,0 ml, 17,0 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche (~16 horas). La reacción se enfrió a 0 grados Celsius y se interrumpió con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se extrajo usando diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en heptano. Se obtuvieron 3,53 g de producto deseado (rendimiento del 77%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) delta ppm 3,94 (s, 2 H), 6,70 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2 H), 6,98 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2 H), 7,23-7,34 (m, 3 H).

### Procedimiento alternativo:

A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno (10,0 g, 30,71 mmol) en diclorometano (40,0 ml) enfriada a 0 grados Celsius en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota durante 30 minutos una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano (34 ml, 34,0 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche (~16 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 grados Celsius y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se extrajo usando diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El análisis por TLC mostró únicamente una conversión del 50%. El material en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano (40 ml), se enfrió a 0 grados Celsius, y se añadió gota a gota una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (31 ml, 31 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el fin de semana (~55 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 grados Celsius y se añadió gota a gota una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se extrajo usando diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en heptano. Se obtuvieron 9 g (rendimiento del 98%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

### [4-(5-Bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-terc-butil-dimetil-silano.

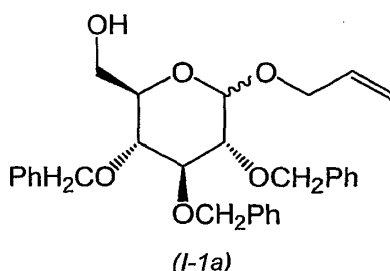
A una solución de 4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenol (9,01 g, 30,28 mmol) disuelta en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y enfriada a 0 grados Celsius (baño de hielo) se le añadieron imidazol (4,53 g, 66,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (370 mg, 3,03 mmol). Se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (6,85 g, 45,4 mmol) y el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche (~16 horas), se añadió agua



(400 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (columna de 120 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50% en heptano. Se obtuvieron 12,4 g (rendimiento del 99%) de producto en forma de un aceite transparente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) delta ppm 0,18 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 3,96 (s, 2 H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,17-7,30 (m, 3 H).

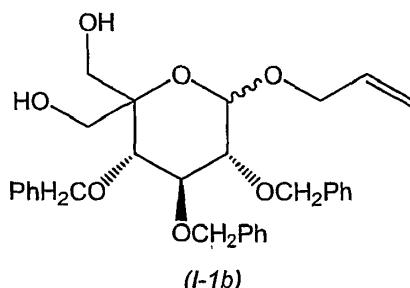
### Preparación de Intermedios

#### Preparación del Intermedio ((2R,3R,4S,5R)-6-aliloxi-3,4,5-tris-benciloxi-tetrahidro-piran-2-il)-metanol (I-1a):



Una suspensión de D-glucosa (1,2 kg, 6,6 mol), ácido trifluorometano sulfónico (12 ml) y alcohol alílico (5 l) se calentó a 80 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (8 l). Se separó en cuatro reacciones iguales y a cada una se le añadieron cloruro de tritilo (463 g, 1,67 mol) y trietilamina (231 ml, 1,67 mol). Se observó una ligera exotermia al añadir la trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 30 °C y después cada reacción se separó por la mitad, dando ocho reacciones equivalentes. A cada una de estas reacciones se le añadió cloruro de bencilo (300 ml, 2,60 mol) seguido de la adición en porciones de hidruro sódico (102,5 g, 2,60 mol) manteniendo la temperatura de reacción entre 40 °C a 50 °C. Después de que se completara la adición, las mezclas de reacciones se agitaron a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, cada reacción se vertió sobre hielo/agua (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2,5 l). Las fases orgánicas de cada una se lavaron con salmuera saturada/agua (1:1, 2 x 2 l), se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio ( $F_r$  del producto 0,85 en 3:1 de hexanos/acetato de etilo). Después de la filtración y la evaporación, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano (16 l) y metanol (4 l). La mezcla se separó en 5 partes iguales y a cada una se le añadió ácido sulfúrico (32 ml). Las reacciones se agitaron durante 3 horas, se lavaron con salmuera/solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1:1, 2 x 2 l), se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración al vacío, el residuo se purificó adicionalmente sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en tolueno, dando el compuesto intermedio (I-1a) en forma de una mezcla de anómeros (1,77 kg, rendimiento del 54% en D-glucosa).  $F_r$  0,15 en 3:1 de hexanos/acetato de etilo.

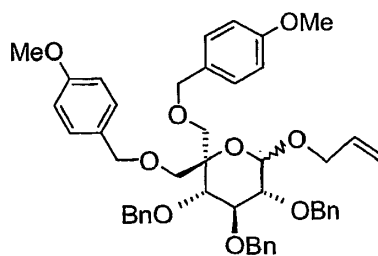
#### Preparación del Intermedio ((3S,4S,5R)-6-aliloxi-3,4,5-tris-benciloxi-2-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-il)-metanol (I-1b):



Se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (87 ml, 1,22 mol) en diclorometano (160 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (64,7 ml, 0,76 mol) en diclorometano (2,5 l) a -78 °C. Después de la adición completa, se añadió gota a gota una solución del intermedio (I-1a) (287 g, 0,59 mol) en diclorometano (500 ml) a -78 °C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota trietilamina (417 ml, 2,9 mol). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (2 l) y agua (2 l) y después se secó sobre sulfato de magnesio. Este procedimiento de reacción se repitió en seis reacciones equivalentes y después del secado, se combinaron y se evaporaron, dando el aldehído en forma de un aceite de color amarillo (1,71 kg). Este aceite se disolvió en isopropanol (2,57 l) y se separó en siete reacciones iguales. A cada una de estas se le añadió una solución acuosa al 37% de formaldehído (0,79 l, 10 mol) seguido de la adición gota a gota de una solución de

hidróxido sódico (32 g, 0,8 mol) en agua (130 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 l). La fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 l) y salmuera (2 l) y después se secó sobre sulfato de magnesio. Las fases orgánicas de las siete reacciones se combinaron, se evaporaron y el residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 4 a 1 hasta 1 a 1 hexanos en acetato de etilo), dando el compuesto intermedio (*l-1b*) en forma de una mezcla de anómeros (980 g, rendimiento del 53% en las dos etapas).  $F_r$  0,57 y 0,60 en 1:1 de hexanos/acetato de etilo.

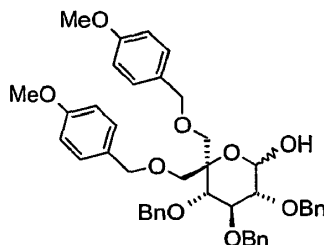
(3*S*,4*S*,5*R*)-6-aliloxi-3,4,5-tris-benciloxi-2,2-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-tetrahidro-pirano (*l-1c*):



(*l-1c*)

El diol[(((3*S*,4*S*,5*R*)-6-aliloxi-3,4,5-tris-benciloxi-2-hidroxi-metil-tetrahidro-pirano-2-il)-metanol de partida (*l-1b*: 10 g, 19,208 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,69 g, 42,3 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora antes de la adición de 1-bromometil-4-metoxi-benceno (5,96 ml, 40,3 mmol). Después, la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, la reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 80% en heptano), produciendo 7,55 g (rendimiento del 52%) del producto (*l-1c*). EM 778,8 ( $M + NH_4^+$ ; modo positivo).

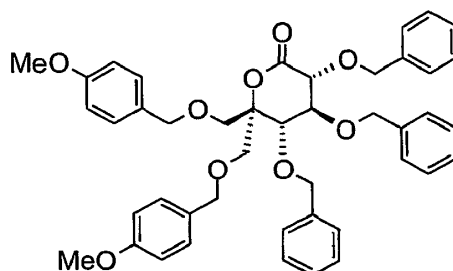
(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4,5-tris-benciloxi-6,6-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-tetrahidro-pirano-2-ol (*l-1d*):



(*l-1d*)

A una solución del material de partida ((3*S*,4*S*,5*R*)-6-aliloxi-3,4,5-tris-benciloxi-2,2-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-tetrahidro-pirano, (*l-1c*: 7,55 g, 9,92 mmol) en metanol (60 ml) y diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de paladio (II) (528 mg, 2,98 mmol) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El análisis por TLC indicó la formación transparente de un producto más polar. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 80% en heptano, produciendo 5,6 g (rendimiento del 78%) del producto (*l-1d*). EM 738,8 ( $M + NH_4^+$ ; modo positivo).

(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4,5-tris-benciloxi-6,6-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-tetrahidro-pirano-2-ona (*l-1e*):

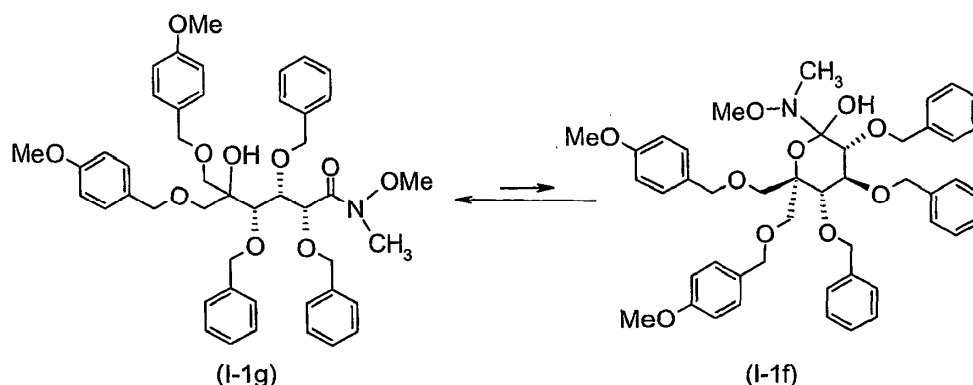


(*l-1e*)

A una solución de dicloruro de oxalilo (1,9 ml, 23 mmol) en diclorometano (65 ml) a -78 °C se le añadió una solución de dimetilsulfóxido (3,3 ml, 47 mmol) en diclorometano (5 ml) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución del material de partida ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benciloxi-6,6-bis-(4-metoxibenciloximetil)-tetrahidro-piran-2-ol, (I-1d, 5,6 g, 7,7 mmol) en diclorometano (15,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos dejando que la temperatura se elevara a -60 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (9,7 ml, 69,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 60% en heptano, produciendo el producto (I-1e) (4 g, rendimiento del 72%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) delta ppm 3,24 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3,40-3,47 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,86 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,07 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,35-4,55 (m, 6 H), 4,65-4,72 (m, 2 H), 4,82 (d, J = 11 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 6,74-6,79 (m, 2 H), 6,81-6,85 (m, 2 H), 7,11 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz, 2 H), 7,17-7,41 (m, 17 H).

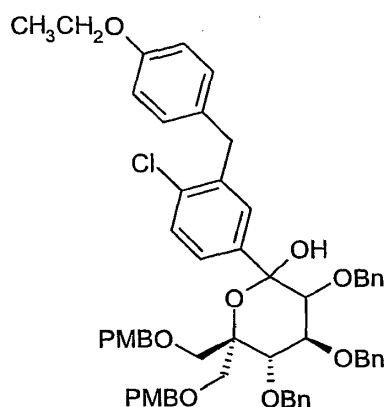
Metoxi-metil-amida del ácido (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-hidroxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-5-(4-metoxi-benciloximetil)-hexanoico (I-1 g) y/o (3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benciloxi-6,6-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-2-(metoxi-metil-amino)-tetrahidro-piran-2-ol (I-1f):



A una solución de lactona ((3R,4S,5S)-3,4,5-tris-benciloxi-6,6-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-tetrahidro-piran-2-ona (I-1e; 10,4 g, 14,5 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,77 g, 29,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución 2,0 M de trimetil aluminio en hexanos (14,5 ml, 29,0 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de media presión (gradiente de acetato de etilo del 5 al 40% en heptano), produciendo 6,5 g (58%) de producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) delta ppm 2,62 (s a, 1 H), 2,94 (s a, 3 H), 3,23 (s a, 3 H), 3,42 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,50-3,60 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J = 6,9, 3,3 Hz, 1 H), 4,31-4,44 (m, 5 H), 4,46-4,51 (m, 2 H), 4,53 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,80 (d a, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 6,77-6,83 (m, 4 H), 7,15-7,35 (m, 19 H). ([M+H<sup>+</sup>] 780,8, modo positivo; [M+HCO<sub>2</sub>] 824,7, modo negativo). EMAR calculada para C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>10</sub> (M+H<sup>+</sup>) 780,3742, observada 780,3708.

(4S,5S)-3,4,5-tris-benciloxi-2-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,6-bis-(4-metoxi-benciloximetil)-tetrahidro-piran-2-ol (I-1i):

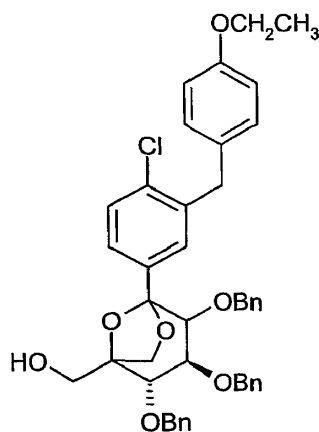


(I-1i)

Se añadió gota a gota (1 gota cada 5 segundos) *n*-butil litio (1,0 ml, 2,5 M/hexanos, 3,25 equivalentes) a una solución desgasificada de oxígeno (colocada en un vial para microondas secado previamente Biotage™ de 10-20 ml cerrado herméticamente con su tapón y puesto en una corriente positiva de gas nitrógeno) de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxi-bencil)-benceno (815 mg, 3,25 equivalentes) en tetrahidrofurano anhidro (2,9 ml) a -78 °C y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante una hora más. Después, se añadió gota a gota una solución de metoxi-metil-amida del ácido (2R,3S,4S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-hidroxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-5-(4-metoxi-benciloximetil)-hexanoico (I-1g) (600 mg) en tetrahidrofurano anhidro (1,45 ml) durante 1,3 horas usando una bomba de jeringa y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de dejarse calentar a -25 °C durante 14 horas (puesta en un recipiente Dewar profundo cubierto con papel de aluminio para mantener la temperatura fría; tamaño del Dewar: diámetro externo de 10 cm, diámetro interno de 8 cm, altura de 9 cm). Se añadió éter dietílico y la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 10 al 40% en heptano dio el producto en forma de una mezcla de isómeros (280 mg, rendimiento del 38%).

EMAR calculada para C<sub>59</sub>H<sub>61</sub>O<sub>10</sub>ClNa (M+Na<sup>+</sup>) 987,3845, observada 987,3840.

{(2S,3S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-metanol (I-1k):

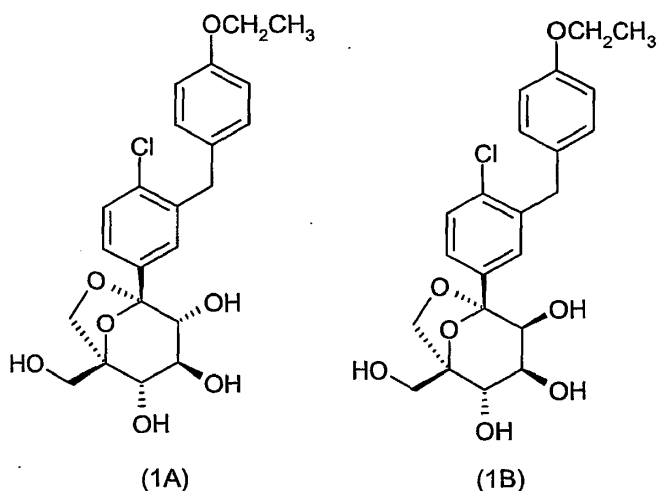


(I-1k)

A una solución del intermedio I-1i (1,46 g) en diclorometano (31 ml) se le añadió anisól (900 µl, ~5 equivalentes) seguido de 31 ml de una solución de ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 10 al 30% en heptano, proporcionando el producto en forma de una mezcla de isómeros (670 mg, rendimiento del 63%).

EMAR calculada para C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>Cl (M+H<sup>+</sup>) 707,2770, observada 707,2765.

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1A) y (1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1B):



A una solución de {(2S,3S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-metanol (**1-1k**: 335 mg) en etanol/tetrahidrofurano (10 ml, 4/1 de volumen) se le añadieron sucesivamente ácido fórmico (420  $\mu$ l, 22 equivalentes) y negro de paladio (208 mg, 4 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió más cantidad de ácido fórmico (420  $\mu$ l, 22 equivalentes) y negro de paladio (208 mg, 4 equivalentes) y la mezcla se dejó en agitación durante una hora más a temperatura ambiente. El paladio se filtró y la mezcla en bruto obtenida después de la evaporación del disolvente se purificó por HPLC preparativa.

HPLC preparativa: columna de fase inversa C18 Gemini de 5 micrómetros 30 x 100 mm, 40 ml/minuto, gradiente de acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%: agua/ácido fórmico al 0,1%; del 25 al 50% de acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% durante 18 minutos; detección UV: 220 nm. El análisis por HPLC indicó una relación de diastereómeros de 1,1:1 (1A:1B).

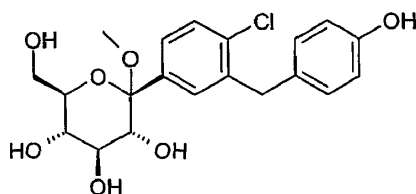
**(1A)**: (60 mg, rendimiento del 29%);  $T_r$  = 12,4 minutos; las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El material en bruto se precipitó en acetato de etilo y heptano. El sólido de color blanco resultante se lavó con heptano 2 veces y se secó a presión reducida.

EM (CLEM) 437,3 ( $M+H^+$ ; modo positivo); 481,3 ( $M+HCO_2^-$ ; modo negativo). RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ ) delta 7,43 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz), 7,36 (dd, 1H,  $J$  = 8,3 y 2 Hz), 7,32 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,12 (d, 1H,  $J$  = 7,5 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,96 (c, 2H,  $J$  = 7,0 Hz), 3,81 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz), 3,75 (dd, 1H,  $J$  = 8,3 y 1,3 Hz), 3,65 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz), 3,63 (t, 1H,  $J$  = 8,2 Hz), 3,57 (dd, 1H,  $J$  = 7,5 y 1,3 Hz), 3,52 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 1,33 (t, 3H,  $J$  = 6,9 Hz). EMAR calculada para  $C_{22}H_{26}O_7Cl$  ( $M+H^+$ ) 437,1361, observada 437,1360.

**(1B)**: (30 mg, rendimiento del 15%);  $T_r$  = 13,2 minutos; las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El material en bruto se precipitó en acetato de etilo y heptano. El sólido de color blanco resultante se lavó con heptano 2 veces y se secó a presión reducida.

EM (CLEM) 437,3 ( $M+H^+$ ; modo positivo) 481,3 ( $M+HCO_2^-$ ; modo negativo). RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ ) delta 7,48 (d, 1H,  $J$  = 1,9 Hz) 7,40 (dd, 1H,  $J$  = 8,1 y 1,9 Hz), 7,32 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,95 (c, 2H,  $J$  = 7 Hz), 3,89-3,81 (m, 4H), 3,73 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz), 3,49 (d, 1H,  $J$  = 7,3 Hz), 1,32 (t, 3H,  $J$  = 7 Hz). EMAR calculada para  $C_{22}H_{26}O_7Cl$  ( $M+H^+$ ) 437,1361, observada 437,1358.

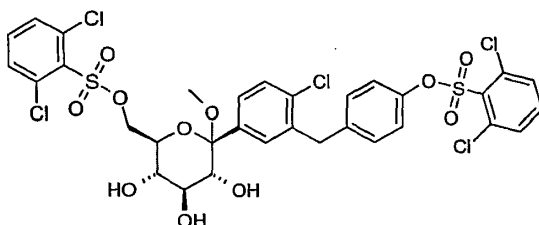
(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxibencil)-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol.



Se añadió lentamente una solución 2,5 M de *n*-butil litio en hexano (15 ml, 37,5 mmol) a una solución agitada de [4-(5-bromo-2-cloro-bencil)-fenoxi]-*tert*-butil-dimetil-silano (12,6 g, 30,6 mmol) en 75 ml de una solución de THF seco (25 ml) y tolueno (50 ml) enfriada a -78 grados Celsius en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos tras la adición, la solución se transfirió mediante una cánula a una solución en agitación de (3R,4S,5R,6R)-

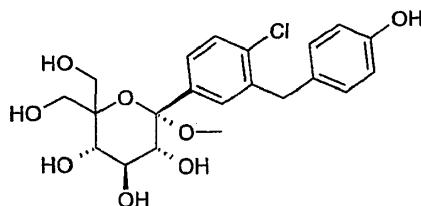
3,4,5-tris-trimetilsilaniloxi-6-trimetilsilaniloximetil-tetrahidro-piran-2-ona (18,6 g, 40 mmol) en 50 ml de tolueno a -78 grados Celsius. Después de 1,5 horas tras la adición, la reacción se interrumpió a -78 grados Celsius mediante la adición gota a gota de 5 ml de metanol que contenía ácido metanosulfónico (0,5 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche (~16 horas). Se añadieron gota a gota 4,5 ml más de ácido metilsulfónico en 50 ml de metanol a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas más. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (dos columnas de 120 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 30% en diclorometano. Se obtuvieron 4,2 g (rendimiento del 33%) de producto en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM 433 (M+Na<sup>+</sup>, modo positivo). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,08 (s, 3 H), 3,10 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 3,43 (t, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,60 (ddd, J = 9,9, 5,7, 2,0 Hz, 1 H), 3,76 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,82 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 12,1, 1,8 Hz, 1 H), 3,96-4,10 (m, 2 H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H).

Metil 1-C-[4-cloro-3-(4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)bencil]fenil]-6-O-[(2,6 diclorofenil)sulfonil]-alfa-D-glucopiranósido



A una solución de [(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (4,2 g, 10,22 mmol) disuelta en 2-metil tetrahidrofurano (40 ml) y enfriada a 0 grados Celsius se le añadieron trietilamina (4,27 ml, 30,7 mmol), bromuro de cinc (6,53 g, 26,6 mmol) seguido de la adición en porciones de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (0,610 g, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante una noche (-16 horas). La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) una vez más. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 5,6 g (rendimiento del 66%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,00 (s, 3 H), 3,03 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 3,38 (t, J = 9,5 Hz, 1 H), 3,71 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, J = 10,1, 5,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 4,43 (dd, J = 10,7, 5,9 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,44-7,61 (m, 7 H).

(2S,3R,4S,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6,6-bis-hidroximetil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol

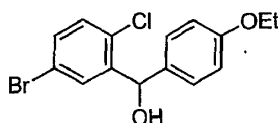


Una solución de metil 1-C-[4-cloro-3-(4-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)bencil]fenil]-6-O-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]-alfa-D-glucopiranósido (7 g, 8,44 mmol) disuelta en dimetilsulfóxido (35,3 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml secado previamente equipado con un termómetro para controlar la temperatura interna. A esta solución se le añadió 2,4,6-colidina (5,6 ml, 42,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 127 grados Celsius. La temperatura interna alcanzó 123 grados Celsius después de 20 minutos, momento en el que el bloque de calentamiento se apagó, y después de 20 minutos más, el matraz se retiró del bloque de calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se usó en la siguiente etapa sin un tratamiento o purificación adicionales.

A la solución en bruto anterior se le añadió etanol (70 ml) y la mezcla resultante se calentó a 55 grados Celsius. Se añadió paraformaldehído (5090 mg, 169 mmol) seguido de la adición de una solución al 21% de etóxido sódico en etanol desnaturalizado (15,8 ml, 42,4 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 55 grados Celsius durante 16 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (125 ml) que contenía 18 equivalentes de NaHSO<sub>3</sub> y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Se añadió agua (625 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (250 ml).

La fase acuosa se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (dos columnas de 120 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de metanol del 5 al 25% en diclorometano. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa sobre una columna Phenomenex HILIC (Diol) 250 x 21,2 mm de 5 micrómetros eluyendo con un caudal de 28 ml/minuto; fase móvil A: Heptano y B: Etanol. El producto se eluyó usando un gradiente de etanol al 5% durante 1,5 minutos y se aumentó a un gradiente lineal en etanol al 100% durante 8,5 minutos, dando el producto (586 mg, rendimiento del 16%, tiempo de retención = 9,8 minutos). Detección UV: 220 nm. CLEM 439 (M-H<sup>+</sup>; modo negativo) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,03 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,74 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 3,87-3,97 (m, 4 H), 4,00-4,07 (m, 1 H), 4,14 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

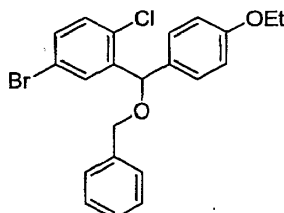
(5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanol.



En un matraz de reacción adecuado se cargaron (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona (103,06 mmoles, 35,00 g) y acetonitrilo (6,68 moles, 350,00 ml, 274,15 g), proporcionando una solución transparente. La solución se enfrió a 0 grados Celsius y se añadió en porciones borohidruro sódico (128,82 mmoles, 4,87 g). La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a 0 grados Celsius, y después a temperatura ambiente hasta la finalización (como se determinó mediante el análisis por HPLC).

Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml) seguido de salmuera (50 ml). Las fases se agitaron conjuntamente, se dejaron reposar y después se separaron. La fase orgánica se concentró, dando un aceite. SE añadió metil terc-butil éter (200 ml) seguido de una adición lenta de ácido clorhídrico 1 N. Se observó un desprendimiento vigoroso de gas. Las fases se agitaron conjuntamente, se dejaron reposar y después se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido (35,38 g, rendimiento del 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) delta 7,84 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,33 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,21 (d, 2H, 8,5 Hz), 6,85 (d, 2H, 8,5 Hz), 5,88 (s, 1H), 3,97 (c, 2H, 7 Hz), 1,29 (t, 3H, 7 Hz).

2-(benciloxi(4-etoxifenil)metil)-4-bromo-1-clorobenceno.



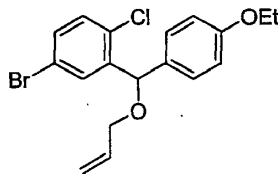
En un matraz de reacción adecuado se cargaron (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanol (5,85 mmoles; 2,00 g) y tetrahidrofurano (245,77 mmoles; 20,00 ml; 17,72 g), proporcionando una solución transparente. Después, se añadió en pequeñas porciones hidruro sódico (8,78 mmoles; 351,22 mg) para minimizar la velocidad del rendimiento de gas hidrógeno. La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió lentamente bromuro de bencilo (8,78 mmoles; 1,05 ml; 1,50 g). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la finalización (según se determinó mediante el análisis por HPLC).

Después, a la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las fases se agitaron conjuntamente, se dejaron reposar y después se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (3,12 g).

El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 5% en hexanos, proporcionando 1,98 g de producto en forma de un aceite transparente (rendimiento del 78%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) delta 7,78 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,39 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,36-7,25 (m, 7H), 6,90 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,99 (c, 2H, 7 Hz), 1,30 (t, 3H, 7 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) delta 158,2, 142,0, 137,8, 131,8, 131,5, 131,2, 131,0, 130,2, 128,7, 128,3, 127,6, 127,6, 120,5, 114,3, 77,8, 70,1, 63,0, 14,6.

2-(aliloxi(4-etoxifenil)metil)-4-bromo-1-clorobenceno.

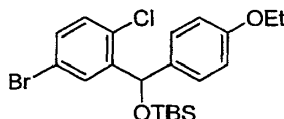
En un matraz de reacción adecuado se cargaron (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanol (2,93 mmoles; 1,00 g) y tetrahidrofurano (122,89 mmoles; 10,00 ml; 8,86 g), proporcionando una solución transparente. Después, se añadió en pequeñas porciones hidruro sódico (8,14 mmoles; 325,61 mg) para minimizar la velocidad del rendimiento de gas hidrógeno. La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió lentamente bromuro de alilo (8,55 mmoles; 0,740 ml; 1,03 g). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la finalización (según se determinó mediante el análisis por CGEM).

Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 1 N ácido clorhídrico (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se agitaron conjuntamente, se dejaron reposar y después se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (1,07 g).

El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 5% en hexanos, proporcionando 858 mg de producto en forma de un aceite transparente (rendimiento del 77%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ ) delta 7,75 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz), 7,51 (dd, 1H,  $J = 8,5, 2,5$  Hz), 7,38 (d, 1H, 8,5 Hz), 7,23 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 5,65 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 4,01-3,93 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, 7 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ ) delta 158,6, 142,5, 135,1, 132,2, 131,9, 131,6, 131,3, 130,4, 129,1, 120,8, 117,3, 114,7, 77,9, 69,4, 63,4, 15,0.

((5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metoxi)(terc-butil)dimetilsilano.

En un matraz de reacción adecuado se cargaron (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanol (2,93 mmoles; 1,00 g) y tetrahidrofurano (122,89 mmoles; 10,00 ml; 8,86 g), proporcionando una solución transparente. Después, se añadió mediante una jeringa trietilamina (3,81 mmoles; 0,530 ml; 385,06 mg) seguido de dimetilsilil trifluorometanosulfonato de terc-butilo (3,81 mmoles; 0,875 ml; 1,01 g) a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la finalización (según se determinó mediante el análisis por CGEM).

Después, a la mezcla de reacción se le añadieron agua desionizada (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las fases se agitaron conjuntamente, se dejaron reposar y después se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (1,45 g).

El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 5% en hexanos, proporcionando 1,00 g de producto en forma de un aceite transparente (rendimiento del 75%).

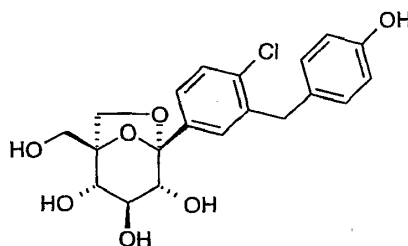
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ ) delta 7,81 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz), 7,46 (dd, 1H,  $J = 8,5, 2,5$  Hz), 7,34 (d, 1 H, 8,3 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,00 (s, 1 H), 3,95 (c, 2H, 7 Hz), 1,28 (t, 3H, 7 Hz), 0,85 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ ) delta 157,8, 144,5, 134,0, 131,5, 131,2, 130,3, 129,7, 127,6, 120,3, 114,1, 71,7, 62,9, 25,5, 17,8, 14,6, -5,0, -5,2.



**Ejemplo 1**

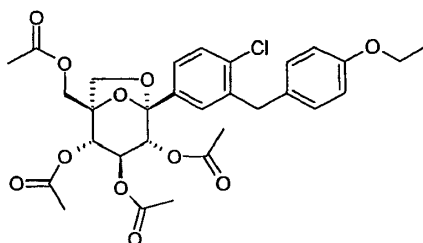
(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-9-hidroxi-metil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



A una solución de (2S,3R,4S,5S)-2-[4-Cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-6,6-bis-hidroxi-metil-2-metoxi-tetrahidro-piran-3,4,5-triol (580 mg, 1,32 mmol) en una mezcla de diclorometano (5 ml) y 2-metil-tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gel de sílice derivado con ácido Si-tósico Silicycle® (40-63 micrómetros, 0,68 mmol/g) ácido toluenosulfónico unido a gel de sílice (1 g) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche (~16 horas). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y el lecho se aclaró con diclorometano:2-metil-tetrahidrofurano (40 ml; 1:1 en volumen). El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en una cromatografía Phenomenex Gemini NX 150 x 21,2 5 mm eluyendo con un caudal de 28 ml/minuto; fase móvil A: agua con modificador de hidróxido de amonio al 1% y B: metanol con modificador de hidróxido de amonio al 1%. El producto se eluyó usando un gradiente de metanol al 5% con modificador de hidróxido de amonio al 1% durante 1,5 minutos y se aumentó en un gradiente lineal en metanol al 100% con modificador de hidróxido de amonio al 1% durante 8,5 minutos, dando el producto (375 mg; rendimiento del 69,7%, tiempo de retención = 9,8 minuto). CLEM 407 (M-H<sup>+</sup>, modo negativo). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,61 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,66 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,69 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34-7,37 (m, 1 H), 7,37-7,41 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

**Ejemplo 2**

éster del ácido (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il acético

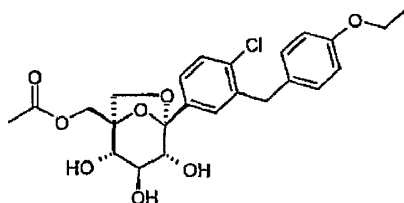


A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroxi-metil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1A, 1,22 g, 2,792 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriada a 0 grados Celsius se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,25 g, 2,0 mmol). Se añadió lentamente anhídrido acético (1,58 ml, 16,8 mmol) de manera que la temperatura no excediera 10 grados Celsius y la solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche (~16 horas). Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada biotage (columna de 50 g de gel de sílice) y eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100% en heptano. El producto se recrystalizó usando metanol caliente (30 ml) y dejando que el material se enfriase formando pequeños fragmentos de color blanco. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con 50 ml de metanol frío, produciendo 590 mg (rendimiento del 35%) de un sólido cristalino de color blanco (p.f. 134,3 grados Celsius). (CLEM) 622,4 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>; modo positivo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) delta ppm 1,39 (t, J = 7,03 Hz, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 8,10, 1,46 Hz, 1 H), 3,93-4,02 (m, 2 H), 3,99 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 4,08 (d, J = 15,20 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 12,50 Hz, 1 H), 5,28 (d, J = 8,01 Hz, 1 H), 5,39 (t, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,48 (dd, J = 8,6, 1 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,30-7,37 (m, 3 H).

El filtrado se concentró a presión reducida. Al sólido se le añadió metanol (~15 ml) y la mezcla se calentó hasta que el sólido se disolvió. La solución se dejó enfriar y a esta solución se le añadieron cristales de siembra. Los fragmentos cristalinos de color blanco resultantes se filtraron y se recogieron, produciendo 577 mg más (rendimiento del 34%) de un sólido cristalino de color blanco.

**Ejemplo 3**

éster del ácido (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4-trihidroxi- 6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-1-ilmetil acético

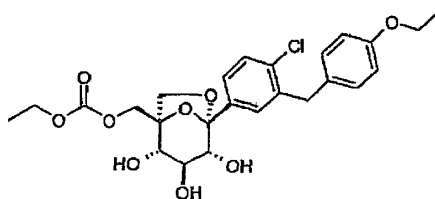


- 5 A una solución agitada vigorosamente de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1A, 0,481 g, 1,1 mmol) en colidina (2,5 ml) enfriada a -35 grados Celsius se le añadió gota a gota durante 10 minutos cloruro de acetilo (0,149 ml, 2,1 mmol). Después de 1 hora, se añadió metanol (0,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y se co-distiló tres veces con tolueno. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada biotage (columna de 50 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 15% en diclorometano. Se obtuvieron 456 mg (rendimiento del 87%) de producto en forma de un sólido de color blanco.

(CLEM) 523,3 (M+HCOO<sup>-</sup>: modo negativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) delta ppm 1,35 (t, J = 6,93 Hz, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 3,52 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J = 7,71, 1,46 Hz, 1 H), 3,63 (t, J = 8,10 Hz, 1 H), 3,76 (dd, J = 8,30, 1,27 Hz, 1 H), 3,98 (c, J = 6,96 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,17 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,34-7,36 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H).

**Ejemplo 4**

éster etílico del ácido (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-1-ilmetil éster carbónico

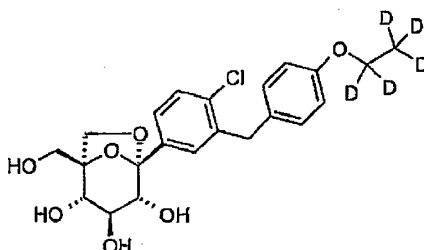


- 20 A una solución agitada vigorosamente de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (1A, 288 mg, 0,659 mmol) en colidina (6,6 ml) enfriada a -35 grados Celsius se le añadió gota a gota durante 10 minutos cloroformiato de etilo (0,112 ml, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada biotage (columna de 50 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 20% en diclorometano. 134 mg (rendimiento del 40%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

30 (CLEM) 526 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: modo positivo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) delta ppm 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,61-3,66 (m, 1 H), 3,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 4,15 (c, 2 H), 4,19 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 2 H), 7,42 (s, 1 H).

**Ejemplo 5**

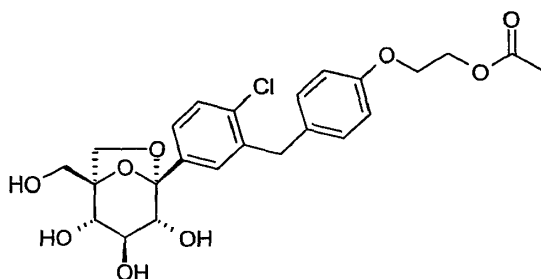
35 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-[D<sub>5</sub>]-etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (54 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió carbonato potásico (55 mg, 0,40 mmol) seguido de la adición de yodoetano-d5 (0,016 ml, 0,198 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a 50 grados Celsius durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (columna de 4 g de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 23% en diclorometano. Se obtuvieron 28,3 mg (rendimiento del 48%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. CLEM 486 (M+HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>, modo negativo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,57 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 3,62 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,66 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 4,12 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,31-7,34 (m, 1 H), 7,34-7,39 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

### Ejemplo 6

éster del ácido 2-{4-[2-cloro-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihidroxi-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-5-il)-bencil]-fenoxi}-etil acético



A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (38 mg, 0,093 mmol) en acetonitrilo (0,9 ml) se le añadió carbonato potásico (40 mg, 0,28 mmol) seguido de la adición de 2-bromo-etil éster del ácido acético (0,012 ml, 0,112 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 grados Celsius durante 72 horas. La reacción mostró algo de formación de producto pero la mayor parte del material de partida permaneció. Se añadieron 2 equivalentes más de 2-bromo-etil éster ácido acético y la mezcla se calentó a 50 grados Celsius durante 24 horas más. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (columna de 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 30% en diclorometano. Se obtuvieron 10 mg (rendimiento del 22%) de una mezcla ~2:1 del producto deseado contaminado con algo de compuesto sin identificar. CLEM 539 M+HCOO<sup>-</sup>, modo negativo).

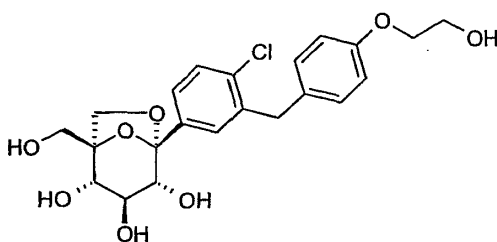
El compuesto se purificó por HPLC en una columna Phenomenex Lux Cellulose-2 5 u eluyendo con un caudal de 28 ml/min y una fase móvil A: heptano y B: etanol. El producto se eluyó usando un gradiente de etanol al 5% durante 2 minutos y se aumentó a etanol al 100% a los 10,0 minutos, dando 1,1 mg del producto deseado.

(CLEM modo positivo M+Na<sup>+</sup> = 517)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 2,07 (s, 3 H), 3,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,58-3,63 (m, 1 H), 3,64-3,72 (m, 2 H), 3,79 (d, 1 H), 3,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 4,13-4,19 (m, 3 H), 4,36-4,41 (m, 2 H), 6,82-6,88 (m, 2 H), 7,09-7,15 (m, 2 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1 H). CLEM (ES<sup>+</sup>): 495,4 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 7

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



A una solución de (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (14 mg, 0,034 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió carbonato potásico (14 mg, 0,1 mmol) seguido de la adición de (2-bromo-etoximetil)-benceno (0,010 ml, 0,063 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 grados

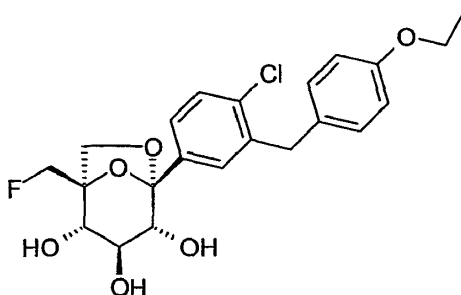
Celsius durante 24 horas. La reacción mostró algo de formación de producto pero la mayor parte del material de partida permaneció. Se añadieron 3 equivalentes más de carbonato potásico, la temperatura se aumentó a 83 grados Celsius y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando la unidad de cromatografía automatizada ISCO (columna de 4 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 23% en diclorometano. Se obtuvieron 4 mg de el compuesto deseado

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol. CLEM 587 (M+HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>, modo negativo). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,60 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,63-3,67 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 3,79 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,82 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 3,83-3,87 (m, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 4,11-4,14 (m, 2 H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,31-7,43 (m, 6 H), 7,47 (s, 1 H).

A una solución del intermedio (1S,2S,3S,4R,5S)-5-(3-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)bencil)-4-clorofenil)-1-(hidroximetil)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (4 mg, 0,007 mmol) en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano (1 ml, 4 a 1 en volumen) se le añadió sucesivamente ácido fórmico (12 µl, 0,30 mmol) y negro de paladio (7,5 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, el paladio se filtró a través de una capa de Celite®, el filtrado se evaporó y el residuo se secó a alto vacío, proporcionando 2,6 mg (rendimiento del 80%) del producto deseado. CLEM 453,5 (M+H<sup>+</sup>, modo positivo). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 3,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,58-3,72 (m, 4 H), 3,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 3,82-3,88 (m, 2 H), 4,02 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,84-6,89 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,35-7,42 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

### Ejemplo 8

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-fluorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol

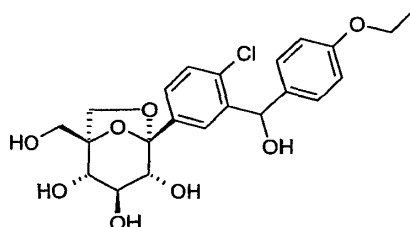


A una solución de {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-Tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-metanol (616 mg, 0,871 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 grados Celsius se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (170 µl, 1,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice de 40 g rediseñ (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en heptano), proporcionando (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trisbenciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-fluorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano en forma de un aceite incoloro (40 mg, rendimiento del 7%). (CLEM) 753,4 (M+HCOO<sup>-</sup>, modo negativo).

A una suspensión de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-fluorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano (40 mg, 0,06 mmol) y negro de paladio (40 mg, 0,38 mmol, Aldrich® de gran rendimiento superficial) en etanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,1 ml) se le añadió ácido fórmico (0,085 ml, 2,24 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice de 4 g rediseñ (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 50 al 100% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (15,6 mg, rendimiento del 63%). (CLEM) 483,0 (M+HCOO<sup>-</sup>, modo negativo). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) delta ppm 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,09-7,12 (m, 2 H), 6,80-6,83 (m, 2 H), 4,71 (dd, J = 46,59, 10,49 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J = 48,30, 10,73 Hz, 1 H), 4,19 (dd, J = 7,56, 0,98 Hz, 1 H), 4,04 (d, J = 0,98 Hz, 2 H), 4,00 (c, J = 6,99 Hz, 2 H), 3,80 (dd, J = 8,29, 0,98 Hz, 1 H), 3,67 (t, J = 8,17 Hz, 1 H), 3,54-3,57 (m, 2 H), 1,37 (t, 3 H).

**Ejemplo 9**

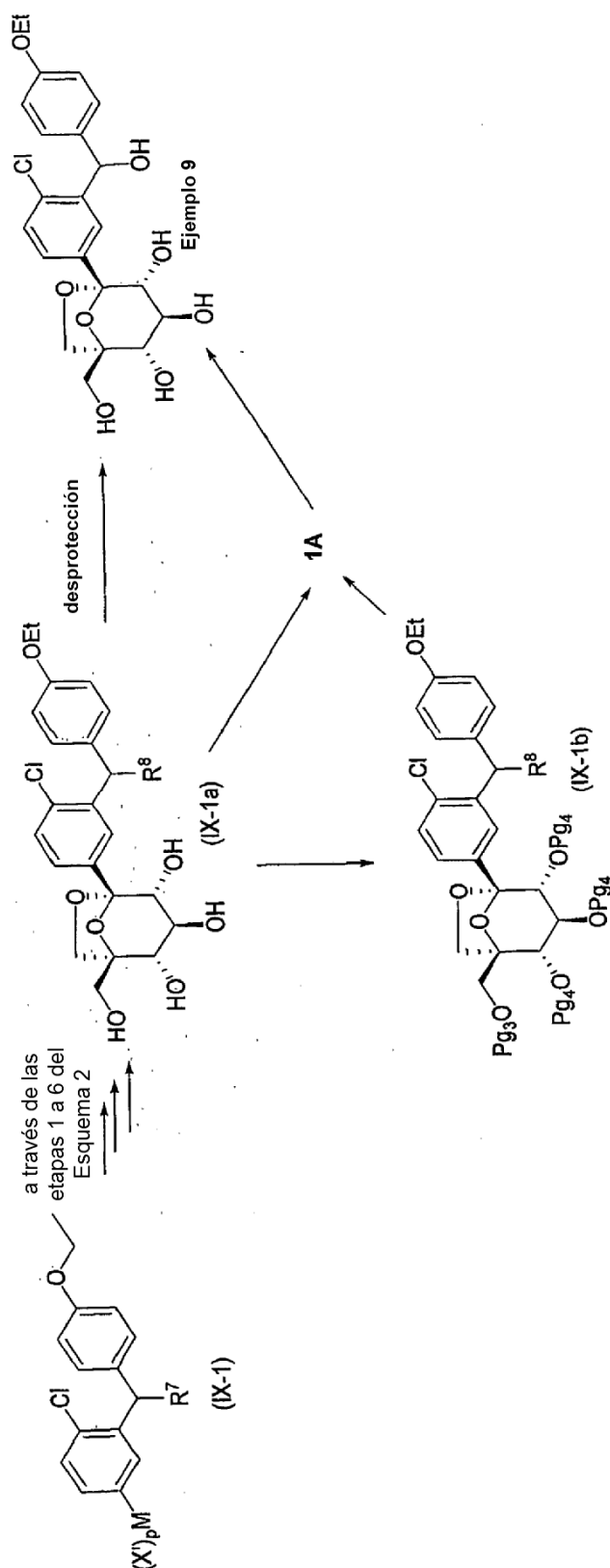
(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



- 5 A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-benzoil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster ácido acético (véase el Ejemplo 11 para su preparación; 85 mg, 0,14 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió borohidruro sódico (25 mg, 0,66 mmol) a temperatura ambiente. Después de una hora, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A una solución de este material en bruto en metanol (5 ml) se le añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso) hasta que se obtuvo un pH de 12 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de resina de intercambio catiónico Dowex Monosphere 650C (H) (la resina se lavó con metanol 3 veces antes del uso) hasta que el pH de la solución fue de <7. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se precipitó en acetato de etilo y heptano. El sólido resultante se lavó con heptano 2 veces y se secó a presión reducida, produciendo el producto deseado (58,9 mg, rendimiento del 93%) en forma de un sólido de color blanco. EM (CLEM) 497,3 (M+HCOO<sup>-</sup>, modo negativo) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) delta ppm 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 6 H), 3,56 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,59-3,64 (m, 3 H), 3,64-3,69 (m, 2 H), 3,68 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,84 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 4,15 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,40-7,42 (m, 2 H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

25 Procedimiento analítico: Columna: Chiralpak AD-H (4,6 mm x 25 cm), Caudal: 2,5 ml/minuto, fase móvil: 65/35 de CO<sub>2</sub>/propanol; detección UV: 210 nm. Pico 1 (T<sub>r</sub> = 2,80 minutos, área del 45,5%), Pico 2 (T<sub>r</sub> = 5,51 minutos, área del 54,5%).

30 Como se representa en el Esquema 6, el Ejemplo 9 también podría prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en las etapas 1 a 6 del Esquema 2 usando el reactivo organometálico apropiado (IX-1), en el que M es Li o Mg, X' es Cl, Br o I y p es 0-2 (R<sup>7</sup> es OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAlilo, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OM(X')<sub>p</sub> o cualquier precursor protegido adecuadamente con respecto al ejemplo del compuesto 9 reivindicado).



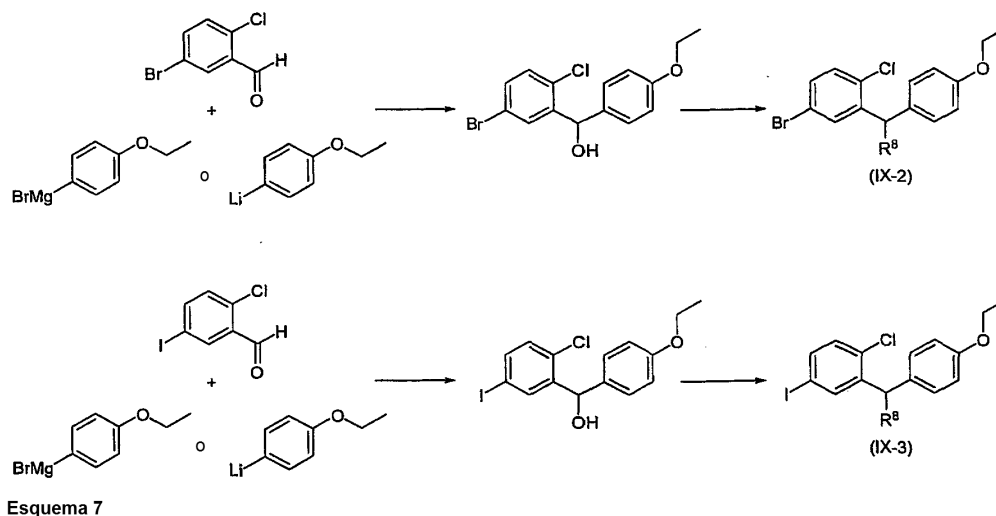
Esquema 6

Dependiendo de  $R^8$  ( $R^8$  es OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAlilo, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OH o cualquier precursor protegido adecuadamente con respecto al ejemplo del compuesto 9 reivindicado), los compuestos de la estructura general (IX-1a) obtenidos a partir de la ruta sintética ejemplificada en el Esquema 2 (etapas 1 a 6) pueden convertirse fácilmente en el Ejemplo 9 de la presente invención usando secuencias de manipulación del grupo protector bien conocidas, conocidas por los expertos en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,

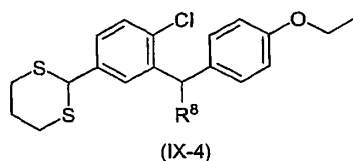
John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. En el caso de que el compuesto (IX-1a) se someta a condiciones de hidrogenólisis (dichas condiciones pueden ser, pero sin limitación: negro de Pd en presencia de ácido fórmico en un disolvente alcohólico, tal como etanol con la presencia opcional de un co-disolvente, tal como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 grados Celsius; las condiciones alternativas pueden implicar el uso de Pd-C o Pd(OH)<sub>2</sub> como catalizadores en una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente alcohólico, tal como etanol con la presencia opcional de un co-disolvente, tal como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 grados Celsius y con la presencia opcional de un ácido como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico), después el compuesto **1A** puede obtenerse en lugar del Ejemplo 9. Como alternativa, el compuesto **1A** puede obtenerse por tratamiento de una solución de (IX-1a) en un disolvente, tal como diclorometano con un derivado de hidruro de silicio, tal como trietilsilano en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o éter dietílicoato de trifluoruro de boro a una temperatura que varía de aproximadamente -30 grados a aproximadamente 23 grados Celsius (para un protocolo general, véase el procedimiento descrito en el ejemplo VII de la Publicación PCT N° WO 06/089872). El compuesto **1A** obtenido de este modo puede convertirse en el Ejemplo 9 a través del Ejemplo 2 siguiendo los procedimientos descritos en la sección experimental.

También puede ser ventajoso proteger los grupos hidroxilo en el motivo de dioxo-biciclo[3.2.1]octano. Algún experto en la técnica reconocerá que al compuesto (IX-1b) se puede acceder desde (IX-1a) mediante la protección selectiva del grupo hidroxilo primario con un grupo protector adecuado (Pg<sub>3</sub>) seguido de protección de los grupos hidroxilo secundarios restantes con los grupos protectores adecuados (Pg<sub>4</sub>) siguiendo procedimientos similares, para los grupos protectores particular escogidos, como se describe en las etapas 1 y 2 del Esquema 3. Para una descripción general de los grupos protectores hidroxilo y su uso en la síntesis química, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. En el caso en el que Pg<sub>3</sub> = Pg<sub>4</sub>, la protección puede realizarse en una etapa. La manipulación del grupo funcional como se describe para (IX-1a) aplicada a (IX-1 b) seguido de la eliminación de los grupos protectores restantes (Pg<sub>3</sub>) y (Pg<sub>4</sub>) usando la química apropiada para los grupos protectores particulares puede conducir a **1A**.

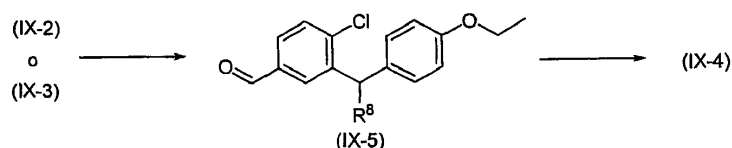
El reactivo organometálico (IX-1) puede sintetizarse a partir del haluro de arilo correspondiente (IX-2) o (IX-3) usando protocolos de intercambio de halógeno-metal conocidos por los expertos en la técnica (véase la sección experimental; para un ejemplo de intercambio de halógeno-metal seguido de la adición nucleófila a un derivado de benzaldehído, véase el ejemplo VI de la Publicación PCT N° WO 06/089872). El haluro de arilo de partida puede sintetizarse como se indica a continuación (véase el Esquema 7): La adición nucleófila (para un ejemplo de adición nucleófila de un reactivo organometálico a un derivado de benzaldehído véase: ejemplo VI de la Publicación PCT N° WO 06/089872) de bromuro de 4-etoxifenilmagnesio (Rieke Metals, Inc) o 4-etoxifenil litio (fácilmente disponible mediante intercambio de litio-halógeno partiendo de 1-etoxi-4-yodobenceno (TCI America) o 1-bromo-4-etoxibenceno (TCI America)) a 5-Bromo-2-clorobenzaldehído (Apollo Scientific Ltd.) puede conducir a (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanol, que tras la protección del grupo hidroxilo resultante (siguiendo los protocolos conocidos por los expertos en la técnica; véase la sección de ejemplos para detalles adicionales, así como T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991) proporcionará haluro de arilo (IX-2). De forma análoga, puede producirse haluro de arilo (IX-3) a partir de (2-cloro-5-yodofenil)(4-etoxifenil)metanol partiendo de 2-cloro-5-yodobenzaldehído (Aldlab Chemicals, LLC) y bromuro de 4-etoxifenilmagnesio o 4-etoxifenil litio.



Como alternativa, el Ejemplo 9 puede sintetizarse a través de (IX-1a) usando el procedimiento indicado por Mascitti, V. y col., Organic Letters 12, 2940, (2010) usando el intermedio 1,3-ditiano correspondiente (IX-4) (donde R<sup>8</sup> es OPMB, OBn, OTBS, OTMS, OTES, OTIPS, OAlilo, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM, OSEM, OH o cualquier precursor protegido adecuadamente con respecto al ejemplo 9 reivindicado):

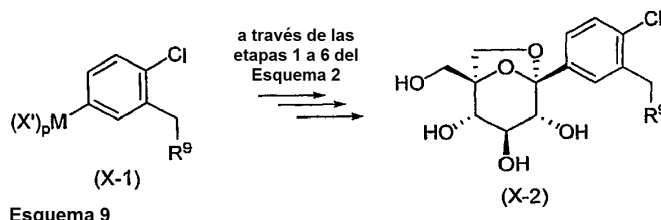


Como se representa en el Esquema 8, al intermedio (IX-4) se puede acceder a partir de los compuestos (IX-2) o (IX-3) mediante intercambio de halógeno-metal seguido de atrapamiento con *N,N*-dimetilformamida o *N*-formilmorfolina en condiciones convencionales (véase, por ejemplo, el procedimiento para la síntesis de 3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4-cloro-benzaldehído en la Publicación PCT N° WO 06/129237), produciendo el aldehído correspondiente (IX-5). Después, el aldehído (IX-5) puede convertirse en el derivado de 1,3-ditiana correspondiente (IX-4) en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, la formación del compuesto 1 en Samas, B. y col. Acta Crystallographica E66, o1386, (2010) y el procedimiento general en Ouyang, Y. y col. Synthesis, 3801 (2006)).

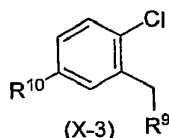


Los compuestos de estructura general (S1-A) en el Esquema 1 también pueden prepararse usando el procedimiento indicado por Mascitti, V. y col., Organic Letters 12, 2940, (2010). Al material de partida deseado 1,3-ditiana se puede acceder de forma análoga a (IX-4) partiendo del haluro de arilo correspondiente (si  $R^5$  es OTBS, véase el documento US2007/0054867 para la preparación de {4-[(5-bromo-2-cloro-fenil)-metil]-fenoxi}-*tert*-butil-dimetilsilano). Dependiendo de  $R^5$ , los compuestos obtenidos de este modo pueden entonces funcionalizarse fácilmente en otros compuestos de estructura (A) de la presente invención usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidas que se conocen por los expertos en la técnica. Véase la sección de ejemplo para más detalles.

Al usar el reactivo organometálico apropiado (X-1), en el que M es Li o Mg, X' es Cl, Br o I y p es 0-2 ( $R^9$  es H, OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAlilo, OPh, OBOM, OPMBM, ODBM, OMOM, MEM, OMTM, OSEM), los procedimientos descritos en las etapas 1 a 6 del Esquema 2 permiten acceder a intermedios de estructura general (X-2) (Esquema 9).



A los reactivos organometálicos (X-1) se puede acceder a partir del haluro de arilo correspondiente (X-3), en el que  $R^{10}$  es Cl, Br o I, usando protocolos generales de intercambio de halógeno-metal conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, ejemplo XII en la Publicación PCT N° WO 07/031548).



Generalmente, los haluros de arilo (X-3), donde  $R^{10}$  es Br o I, están disponibles en el mercado (4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno está disponible en TCI America y 1-cloro-4-yodo-2-metilbenceno está disponible en Best Pharma Tech Inc.) o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles (tales como (5-bromo-2-clorofenil)metanol disponible en Sigma-Aldrich o (2-cloro-5-yodofenil)metanol que puede prepararse de acuerdo con el ejemplo 27 de la Publicación PCT N° WO 08/077009) mediante la protección adecuada del grupo hidroxilo siguiendo protocolos experimentales conocidos por los expertos en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. Más específicamente, los siguientes materiales de partida pueden prepararse usando los procedimientos descritos en las referencias correspondientes:

4-bromo-1-cloro-2-((metoximatoxi)metil)benceno puede prepararse mediante un procedimiento descrito en la Publicación PCT N° WO 04/093544.



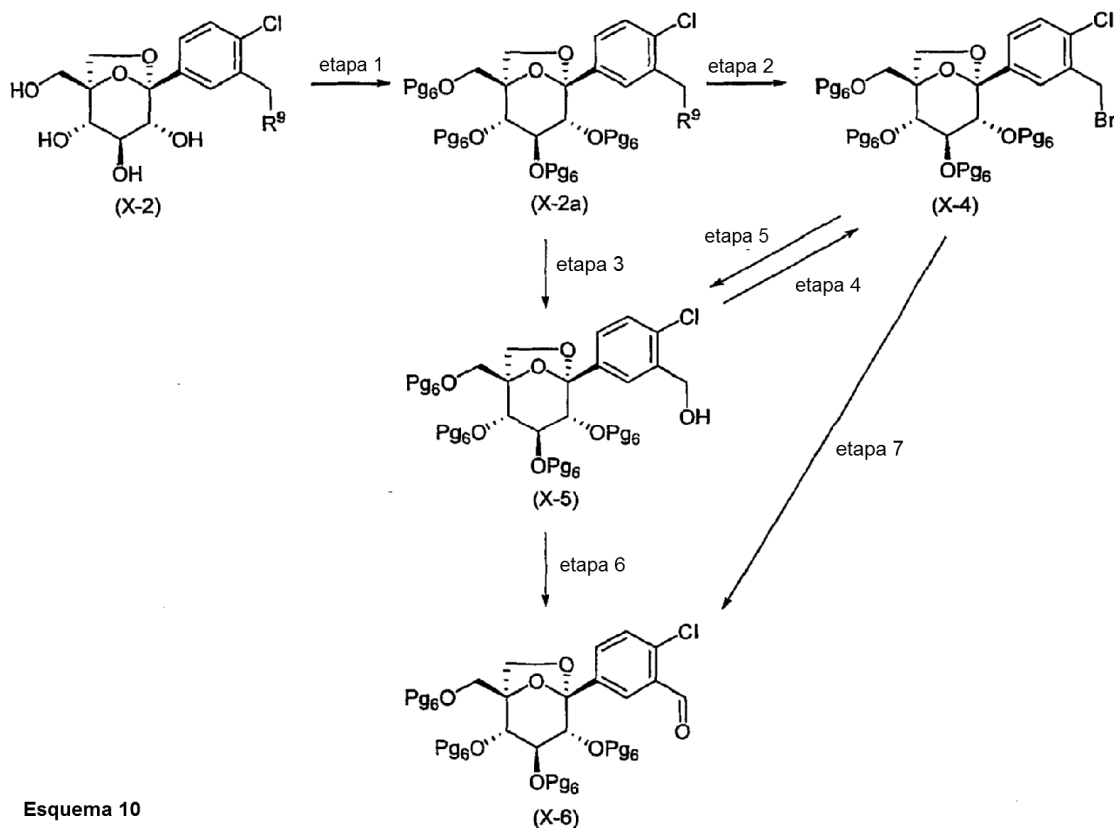
4-bromo-1-cloro-2-(((2-metoxietoxi)metoxi)metil)benceno puede prepararse mediante un procedimiento descrito en el ejemplo 12 de la Patente de Estados Unidos US5043142.

(5-bromo-2-clorobenciloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano puede prepararse mediante un procedimiento descrito en el ejemplo 14 de la Publicación PCT N° WO 06/005914.

(5-bromo-2-clorobencilo)trisopropilsilano puede prepararse mediante un procedimiento descrito, produciendo el compuesto 17 de la siguiente referencia: Lee, J y col. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 18, 2178 (2010).

4-bromo-1-cloro-2-(fenoxyetil)benzoceno puede prepararse mediante un procedimiento descrito en el ejemplo VII de la Publicación PCT N° WO 07/031548.

Siguiendo las rutas sintéticas en el Esquema 10, los compuestos de estructura general (X-2) pueden convertirse en los intermedios que permiten acceder a compuestos reivindicados en la presente invención.



### Esquema 10

En la etapa 1 del Esquema 10, los grupos hidroxilo de (X-2) pueden protegerse por los grupos protectores apropiados (Pg<sub>6</sub>). Por ejemplo, los grupos bencilo (Pg<sub>6</sub> es Bn) pueden introducirse por tratamiento del intermedio (X-2) con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en presencia de hidruro sódico, hidruro potásico, *tert*-butóxido potásico en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados Celsius a aproximadamente 80 grados Celsius. También pueden usarse condiciones que implican tricloroacetimidato de bencilo en presencia de una cantidad catalítica de ácido (por ejemplo, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico) en un disolvente, tal como diclorometano, heptano o hexanos. Los grupos acetilo o benzoilo (Pg<sub>6</sub> = Ac o Bz) pueden introducirse por tratamiento del intermedio (X-2) con cloruro de acetilo, bromuro de acetilo o anhídrido acético o cloruro de benzoilo o anhídrido benzoico en presencia de una base, tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o diclorometano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados Celsius a aproximadamente 80 grados Celsius.

En la etapa 2 del Esquema 10, cuando R<sup>9</sup> es H, la bromación del compuesto (X-2a) con *N*-bromosuccinimida y peróxido de dibenzoilo en CCl<sub>4</sub> a reflujo (véase el ejemplo 2 del documento EP0151529 para un procedimiento experimental representativo) puede usarse para obtener (X-4). Si R<sup>9</sup> es OPh, el tratamiento de una solución de (X-2a) en ácido acético en presencia de HBr a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados a aproximadamente 80 grados Celsius (preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente) puede conducir a (X-4) (para un procedimiento experimental representativo véase el ejemplo XIV de la Publicación PCT N° WO 07/031548).

En la etapa 3 del Esquema 10, cuando R<sup>9</sup> es OPMB, OTBS, OTES, OTIPS, OAlilo, OBOM, OPMBM, ODMBM, OMOM, OMEM, OMTM o OSEM, el grupo protector que enmascara la funcionalidad alcohol bencílico en el compuesto (X-2a) puede eliminarse usando la química apropiada para el grupo protector particular, siguiendo los

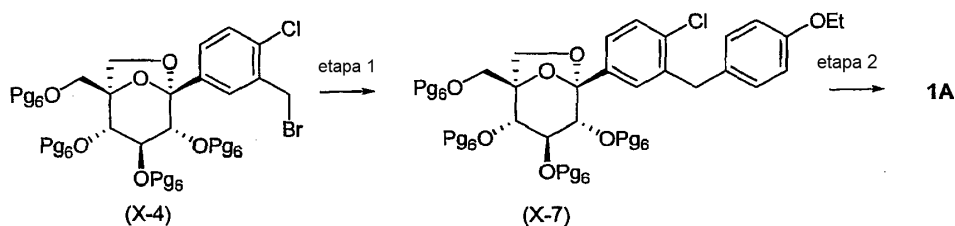
procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, produciendo el intermedio (X-5). Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En la etapa 4 del Esquema 10, el intermedio (X-4) puede producirse por tratamiento de una solución del intermedio (X-5) en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina y N-bromosuccinimida (o tetrabromuro de carbono) a una temperatura que varía de aproximadamente 0 grados Celsius a aproximadamente 40 grados Celsius (para un procedimiento experimental representativo véase el ejemplo II de la Publicación PCT N° WO 07/031548).

Cuando Pg<sub>6</sub> no es Ac o Bz, en la etapa 5 del Esquema 10, el intermedio (X-4) puede convertirse en el intermedio (X-5) mediante (1) la conversión de (X-4) en el acetato bencílico correspondiente en condiciones conocidas por los expertos en la técnica seguido de (2) hidrólisis del grupo protector acetato en condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Para un procedimiento representativo, véase el protocolo para la formación del compuesto 5 a partir de 4 en Samas, B. y col. *Acta Crystallographica E* 66, o1386, (2010).

En la etapa 6 del Esquema 10, el intermedio (X-6) puede producirse mediante la oxidación bencílica del intermedio (X-5). Puede usarse la oxidación de Swern descrita por Kanji Omura y Daniel Swern en *Tetrahedron*, 34, 1651 (1978) o la oxidación de Parikh-Doering descrita por Parikh, J. y col. *Journal of the American Chemical Society* 89, 5505 (1967). También pueden usarse modificaciones de este procedimiento conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, también pueden usarse otros oxidantes, tales como ácido 2-yodóxibenzoico estabilizado descrito por Ozanne, A. y col. en *Organic Letters*, 5, 2903 (2003) o similares. Al intermedio (X-6) también se puede acceder a través de una oxidación de Kornblum (etapa 7 del Esquema 10) del intermedio (X-4) (Kornblum, N., y col., *Journal of The American Chemical Society*, 81, 4113 (1959); para un procedimiento representativo véase además la formación del compuesto 6 en Samas, B. y col. *Acta Crystallographica E* 66, o1386, (2010); para un procedimiento que usa N-metilmorfolina-N-óxido como reactivo, véase el ejemplo VII de la Publicación PCT N° WO 08/034859). Al compuesto (X-6) se puede acceder a partir de (X-5) siguiendo procedimientos similares a los que se han descrito previamente para las etapas 1 y 2 del Esquema 4.

En la etapa 1 del Esquema 11, la activación o la funcionalización de derivados bromobencílicos de estructura general (X-4) pueden conducir al intermedio (X-7).



**Esquema 11**

Pueden usarse diversos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para la formación de motivos de diarilmetano partiendo de derivados de bromobencilo (véase, Liégault, B. y col. *Chemical Society Reviews* 37, 290, (2008)).

En la etapa 1 del Esquema 11, un acoplamiento de tipo Suzuki entre el compuesto (X-4) y el ácido 4-etoxifenilborónico (disponible en Matrix Scientific o Frontier Scientific Inc.) en condiciones conocidas por los expertos en la técnica (para protocolos clásicos de acoplamientos de Suzuki véanse, por ejemplo, el ejemplo XV de la Publicación PCT N° WO 07/031548; Nobre, S. M. y col. *Tetrahedron Letters* 45, 8225 (2004); Bandgar, B. P. y col. *Tetrahedron Letters* 45, 6959 (2004); y la Tabla 1 y la referencia citada en Liégault, B. y col. *Chemical Society Reviews* 37, 290, (2008)) puede producir el compuesto (X-7). También puede usarse (4-etoxifenil)trifluoroborato potásico (disponible en Combi-Blocks) en el acoplamiento de tipo Suzuki con (X-4); para un procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura usando ariltrifluoroboratos potásicos, véanse Molander, G. A. y col. en *Journal of Organic Chemistry* 71, 9198 (2006) y la referencia citada en el mismo. También pueden usarse protocolos adicionales para acoplamientos de Suzuki (véanse, por ejemplo, Srimani, D. y col. *Tetrahedron Letters* 49, 6304, (2008); Fairlamb, I. J. S. y col. *Synthesis* 508 (2009); Tabla 1 entrada 7 en Singh, R. y col. *Organic Letters* 7, 1829, (2005). También puede usarse un derivado de éster 4-etoxifenilborónico tal como 2-(4-etoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (véase la Publicación PCT N° WO 06/108695) como reactivo en los acoplamientos de Suzuki que se han mencionado anteriormente.

En la etapa 1 del Esquema 11, puede usarse un acoplamiento de tipo Stille entre (X-4) y tributil(4-etoxifenil)estannano (para la síntesis y caracterización de este reactivo, véase Wardell, J. L. y col. *Journal of Organometallic Chemistry* 78, 395 (1974)) siguiendo los protocolos conocidos por los expertos en la técnica, produciendo (X-7). Para ejemplos representativos de protocolos de acoplamiento de Stille véanse la Tabla 2 entrada 6 en Crawforth C. M. y col. en *Tetrahedron* 61, 9736 (2005), y Kuribayashi, T. y col. en *Synlett* 737 (1999).

Como alternativa, cuando  $Pg_6$  no es Ac o Bz, en la etapa 1 del Esquema 11, un acoplamiento de tipo Kumada entre (X-4) y bromuro de 4-etoxifenilmagnesio (Rieke Metals, Inc) puede usarse para producir (X-7) siguiendo los procedimientos para acoplamientos de tipo Kumada conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, nota al pie 14 en Lopez-Perez, A. y col. *Organic Letters* 11, 5514 (2009)).

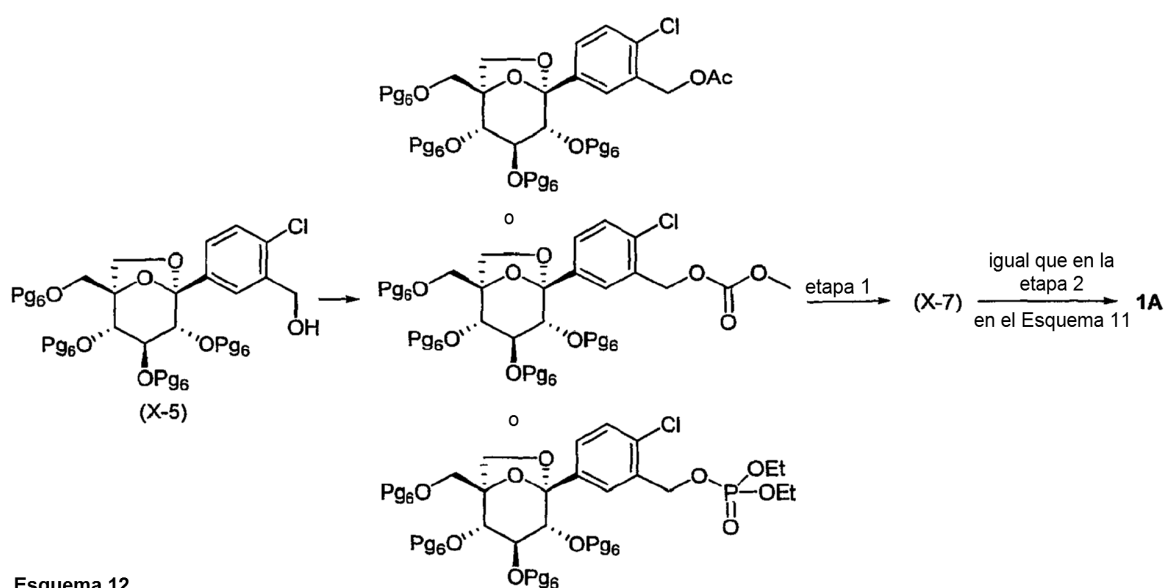
- 5 Como alternativa, cuando  $Pg_6$  no es Ac o Bz, en la etapa 1 del Esquema 11, 1-etoxi-4-yodobenceno (TCI America) puede tratarse a baja temperatura (entre aproximadamente  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente 0 grados Celsius) con una solución de cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o similar seguido de la adición de  $CuCN \cdot 2LiCl$  en tetrahidrofurano o similares a la misma temperatura. Después, la especie reactiva formada de esta manera puede hacerse reaccionar con una solución en tetrahidrofurano de (X-4) a una temperatura que varía de aproximadamente  $-20$  a aproximadamente 23 grados Celsius, produciendo después del tratamiento el compuesto (X-7) (véase el procedimiento descrito en el ejemplo X de la Publicación PCT N° WO 06/089872). Como alternativa, en la etapa 1 del Esquema 11, un acoplamiento de tipo Negishi entre (X-4) y bromo(4-etoxifenil)-cinc; yodo(4-etoxifenil)-cinc o cloro(4-etoxifenil)-cinc (preparados a partir del haluro de arilo correspondiente siguiendo los protocolos conocidos por los expertos en la técnica) puede producir (X-7) siguiendo los protocolos para el acoplamiento de tipo Negishi conocidos por los expertos en la técnica (véase la entrada 4 de la tabla 1 y un procedimiento de acoplamiento cruzado típico en de Lang, R.-J. y col. en *Tetrahedron* 54, 2953 (1998)).

- 20 Como alternativa, en la etapa 1 del Esquema 11, la reacción del reactivo organometálico de indio tris(4-etoxifenil)indio (preparado a partir del reactivo de Grignard correspondiente o un reactivo de organolitio) puede hacerse reaccionar con (X-4), produciendo (X-7) siguiendo el procedimiento general descrito (tabla 4 entrada 1) en Perez, I. y col. *Journal of The American Chemical Society* 123, 4155 (2001).

- 25 En la etapa 1 del Esquema 11, (X-4) puede convertirse en el reactivo de bencilcinc correspondiente (siguiendo diversos protocolos conocidos por los expertos en la técnica, tal como el que se encuentra en, pero sin limitación, Utas, J. E. y col. *Synlett* 1965 (2006); Knochel, P. y col. *Organic Letters* 10, 1107 (2008)) y puede hacerse reaccionar con 1-etoxi-4-yodobenceno (TCI America) o 1-bromo-4-etoxibenceno (TCI America), produciendo (X-7). Para protocolos generales véanse, Negishi, E. y col. *Journal of Organic Chemistry* 42, 1821 (1977); Utas, J. E. y col. *Synlett* 1965 (2006); tabla 2 entrada 3 en Stefkó, M. y col. *European Journal of Organic Chemistry* 1689 (2008); tabla 1 entrada 3 en Knochel, P. y col. *Organic Letters* 10, 1107 (2008); formación del compuesto 16 etapa 2 en Sato, M. y col. *Journal of Medicinal Chemistry* 52, 4869 (2009); tabla 2 entrada 7 y 8 en Knochel, P. y col. *Journal of Organic Chemistry* 73, 7380 (2008).

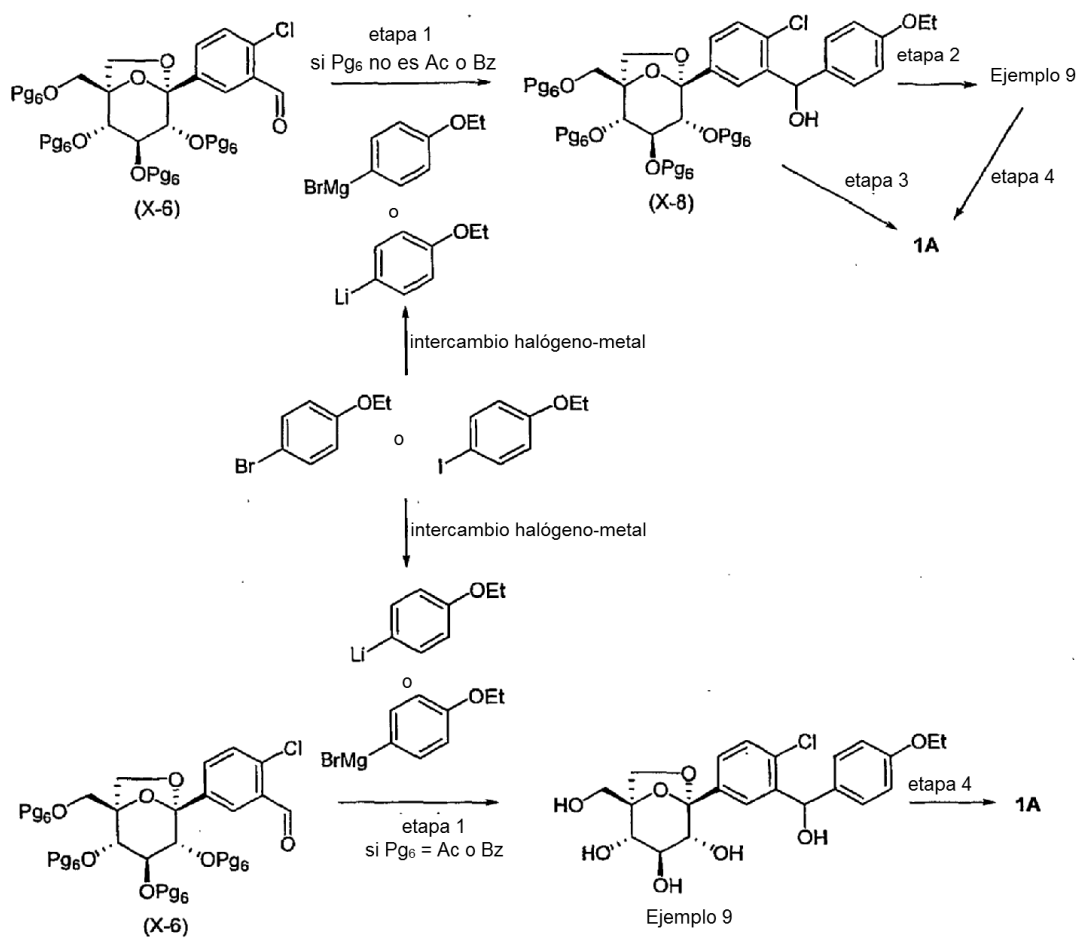
- 30 En la etapa 2 del Esquema 11, los grupos protectores restantes ( $Pg_6$ ) pueden eliminarse después usando la química apropiada para los grupos protectores particulares. Por ejemplo, los grupos protectores bencilo pueden eliminarse mediante tratamiento con ácido fórmico en presencia de paladio (negro de Pd) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol/THF) a aproximadamente temperatura ambiente, produciendo el compuesto **1A** que puede funcionalizarse después fácilmente en otros compuestos de estructura (A) de la presente invención usando secuencias de manipulación de grupos protectores y funcionales bien conocidas que se conocen por los expertos en la técnica. Véase la sección de ejemplos para más detalles. También pueden usarse otras condiciones conocidas para la eliminación de grupos protectores bencilo. Si  $Pg_6$  es Ac o Bz, entonces los grupos protectores acetato y benzoato pueden eliminarse por tratamiento de una solución de (X-7) en un disolvente alcohólico tal como metanol (también puede añadirse un co-disolvente, tal como tetrahidrofurano) en presencia de metóxido sódico a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 70 grados Celsius, produciendo el compuesto **1A**. También pueden usarse otras condiciones conocidas para la eliminación de grupos protectores acetatos y benzoato.

- 45 Se presenta una síntesis alternativa del compuesto (X-7) en el Esquema 12. En la etapa 1 del Esquema 12, el compuesto (X-5) puede convertirse en el acetato bencilico, carbonato bencilico o fosfato bencilico correspondientes y hacerse reaccionar posteriormente con ácido 4-etoxifenilborónico (disponible en Matrix Scientific o Frontier Scientific Inc) siguiendo protocolos generales conocidos por los expertos en la técnica e indicados respectivamente en Kuwano, R. y col. *Chemical Communications* 5899 (2005), Kuwano, R. y col. *Organic Letters* 7, 945 (2005), McLaughlin, M. *Organic Letters* 7, 4875 (2005). Después, el compuesto (X-7) obtenido de este modo puede convertirse en el compuesto **1A** siguiendo la etapa 2 del Esquema 11.



Esquema 12

Como se describe en el Esquema 13, el compuesto (X-6) también puede usarse para acceder al Ejemplo 9 o el compuesto de estructura 1A.



Esquema 13

- 5 En la etapa 1 del Esquema 13, el compuesto (X-6) puede tratarse con un reactivo organometálico, tal como bromuro de 4-etoxifenilmagnesio o 4-etoxifenil litio, produciendo (X-8) (siguiendo protocolos conocidos por los expertos en la técnica para la adición nucleófila de un reactivo de Grignard o de organolitio para un derivado de benzaldehído; véase la formación de (IX-2) y (IX-3) o el procedimiento descrito en el ejemplo VI de la Publicación PCT N° WO 06/089872). En el caso particular en el que  $Pg_6$  es Ac o Bz, tiene que usarse un exceso del reactivo organometálico

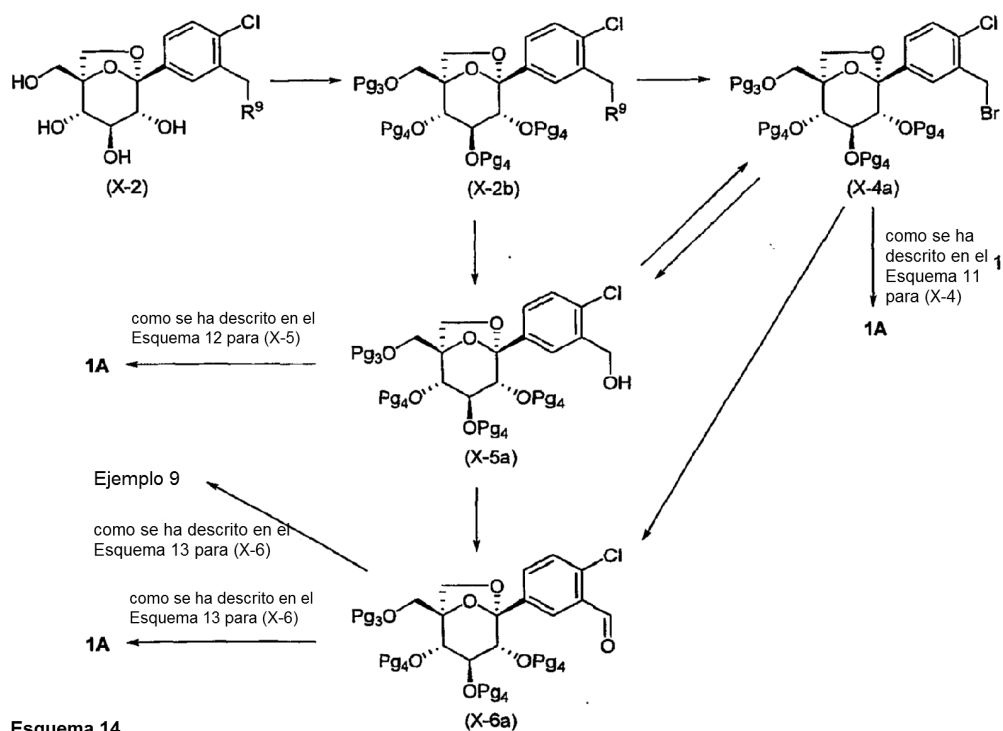
(bromuro de 4-etoxifenilmagnesio o 4-etoxifenil litio) (véase el procedimiento descrito para la etapa de adición organometálica del ejemplo 1 de la Publicación PCT N° WO 08/034859), produciendo el Ejemplo 9 después de un tratamiento acuoso para dichas reacciones de adición nucleófila organometálica y el tratamiento de la mezcla en bruto resultante con una solución de metóxido sódico (o una solución acuosa de hidróxido potásico o sódico) en un disolvente alcohólico tal como metanol (en presencia de un co-disolvente opcional, tal como tetrahidrofurano) a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 60 grados Celsius para retirar los grupos protectores Ac o Bz restantes.

En la etapa 2 del Esquema 13, el Ejemplo 9 puede producirse por la eliminación de los grupos protectores restantes (Pg<sub>6</sub>) usando la química apropiada para los grupos protectores particulares usando protocolos conocidos por los expertos en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

En el caso de que se usen condiciones de hidrogenólisis (por ejemplo si Pg<sub>6</sub> es Bn; dichas condiciones pueden ser, pero sin limitación: Negro de Pd en presencia de ácido fórmico en un disolvente alcohólico, tal como etanol con la presencia opcional de un co-disolvente, tal como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 grados Celsius; las condiciones alternativas implican el uso de Pd-C o Pd(OH)<sub>2</sub> como catalizadores en una atmósfera de gas hidrógeno en un disolvente alcohólico, tal como etanol con la presencia opcional de un co-disolvente, tal como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 grados Celsius y con la presencia opcional de un ácido como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fórmico) después puede obtenerse el compuesto **1A** en lugar del Ejemplo 9 (etapa 3 del Esquema 13). El compuesto **1A** obtenido de este modo puede convertirse en el Ejemplo 9 a través del Ejemplo 2 siguiendo los procedimientos descritos en la sección experimental. De forma análoga, en la etapa 4 del Esquema 13, el tratamiento del Ejemplo 9 en condiciones de hidrogenólisis (por ejemplo, pero sin limitación, las condiciones que se han descrito anteriormente) podría proporcionar el compuesto **1A**. Como alternativa, en la etapa 4 del Esquema 13, el compuesto **1A** puede obtenerse por tratamiento de una solución de Ejemplo 9 en un disolvente, tal como diclorometano con un derivado de hidruro de silicio, tal como trietilsilano en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o éter dietílicoato de trifluoruro de boro a una temperatura que varía de aproximadamente -30 grados a aproximadamente 23 grados Celsius (para un protocolo general, véase el procedimiento descrito en el ejemplo VII de la Publicación PCT N° WO 06/089872).

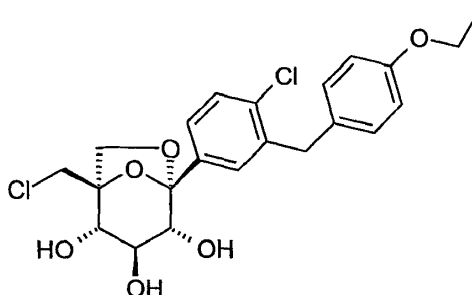
Como alternativa, en la etapa 3 del Esquema 13, al compuesto **1A** se puede acceder a partir del intermedio (X-8) mediante (1) tratamiento en condiciones de hidrogenólisis (por ejemplo, pero sin limitación, las condiciones que se han descrito anteriormente) o tratamiento con un derivado de hidruro de silicio en condiciones ácidas (por ejemplo, pero sin limitación, las condiciones que se han descrito anteriormente) y (2) la eliminación de los grupos protectores restantes (Pg<sub>6</sub>) usando la química apropiada para los grupos protectores particulares.

Partiendo de (X-2), también puede ser ventajoso proteger selectivamente los grupos hidroxilo en el motivo dioxabicyclo[3.2.1]octano (Esquema 14). Algunos expertos en la técnica reconocerán que al compuesto (X-2b) se puede acceder a partir de (X-2) mediante la protección selectiva del grupo hidroxilo primario con un grupo protector adecuado (Pg<sub>3</sub>) seguido de protección de los grupos hidroxilo secundarios restantes con los grupos protectores adecuados (Pg<sub>4</sub>) siguiendo procedimientos similares, para los grupos protectores particulares seleccionados, descritos en las etapas 1 y 2 del Esquema 3. De forma análoga a la descrita para (X-2a), el compuesto (X-2b) puede conducir a los intermedios (X-4a), (X-5a) y (X-6a) (Esquema 14). A su vez, (X-4a), (X-5a) y (X-6a) pueden convertirse en el Ejemplo 9 y/o 1A siguiendo los protocolos que se han descrito en los Esquemas 11, 12 y 13 reemplazando la etapa de desprotección del grupo protector (Pg<sub>6</sub>) por la eliminación de los grupos protectores restantes (Pg<sub>3</sub>) y (Pg<sub>4</sub>) usando la química apropiada para los grupos protectores particulares.



## Ejemplo 10

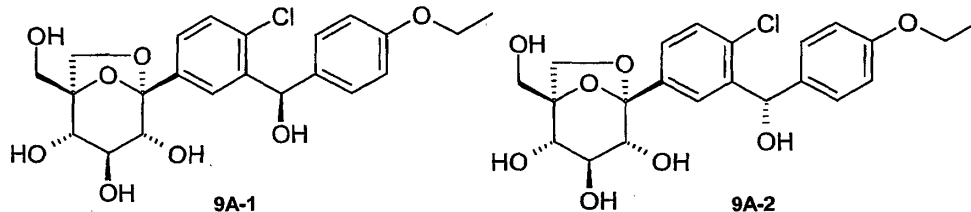
(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-clorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol



- 5 A una solución de {(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-metanol (200 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 grados Celsius se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (40 µl, 0,30 mmol) y la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo
- 10 se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice de 12 g redisepe (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en heptano), proporcionando una mezcla de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-fluorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano y (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-clorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano en forma de un aceite incoloro (50 mg). (EM) 725 (M+H<sup>+</sup>, modo positivo).
- 15 A una suspensión de una mezcla de (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-fluorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano y (1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-tris-benciloxi-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-clorometil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano (50 mg, 0,07 mmol) y negro de paladio (50 mg, 0,38 mmol, Aldrich® de gran rendimiento superficial) en etanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,1 ml) se le añadió ácido fórmico (0,10 ml, 2,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un cartucho de sílice de 4 g redisepe (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 50 al 100% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (8,6 mg; ~80% puro, contaminado con algo del Ejemplo 8). (CLEM) 455,2 (M+H<sup>+</sup>: modo positivo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) delta ppm 7,40 (t, J = 1,17 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,05-7,09 (m, 2 H), 6,76-6,80 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 7,61 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,97 (c, J = 7,03 Hz, 2 H), 3,90 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 3,83 (dd, J = 8,20, 1,56 Hz, 1 H), 3,72 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 3,60-3,65 (m, 2 H), 3,50-3,54 (m, 1 H), 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3 H).
- 25

## Ejemplo 11

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(R)-(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (9A-1) y (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(S)-(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol (9A-2)



A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético (Ejemplo 2; 344 mg, 0,569 mmol) en tetracloruro de carbono (8 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (159 mg, 0,893 mmol) seguido de la adición de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 8 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (50 ml) y diclorometano (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de celite y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se sometió a cromatografía con la unidad de cromatografía automatizada Biotage SP4 (columna SNAP de 25 g de gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-80% en heptano, produciendo 316 mg (rendimiento del 89%) de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético en forma de una mezcla de diastereoisómeros en la posición bis-bencilica.

A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético (400 mg, 0,644 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 grados Celsius se le añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin (609 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) seguido de la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico (20 ml). La mezcla se dejó en agitación vigorosamente durante 30 minutos antes de separar las fases. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se sometió a cromatografía usando la unidad de cromatografía automatizada Biotage SP4 (columna SNAP de 25 g de gel de sílice) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-80% en heptano, produciendo 178 mg (rendimiento del 44,7%) de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-benzoil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético y 145 mg de una mezcla 4/1 de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-benzoil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético/(1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético. Datos para (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-benzoil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético: EM (CLEM) 619 (M+H<sup>+</sup>; modo positivo) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) delta ppm 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 3,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,12 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,38 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2 H).

A una solución de la mezcla 4/1 anterior de (1 R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-benzoil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético/(1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético (145 mg) en metanol (2,5 ml) se le añadió borohidruro sódico (35 mg, 0,92 mmol) a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

A una solución del material en bruto en metanol (5 ml) se le añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso) hasta que se obtuvo un pH de 12 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de resina de intercambio catiónico Dowex Monosphere 650C (H) hasta que el pH de la solución fue de <7. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo 100 mg del producto deseado en forma de una mezcla de diastereoisómeros (véase el Ejemplo 9). La mezcla resultante se separó por HPLC quiral. El procedimiento de purificación: Columna: Chiralpak AD-H (10 x 250), Caudal: 10,0 ml/minuto, Contrapresión: 120 Bar, fase móvil: 65/35 de CO<sub>2</sub>/propanol; detección UV: 210 nm.

La configuración del carbono en la posición bis-bencílica en los compuestos 9A-1 y 9A-2 se asignó de forma arbitraria a R y S respectivamente.

(9A-1): (17,5 mg, rendimiento del 16,5%);  $T_r$  = 4,68 minutos; las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El material resultante se precipitó en acetato de etilo y heptano. El sólido de color blanco resultante se lavó con heptano 2 veces y se secó a presión reducida.

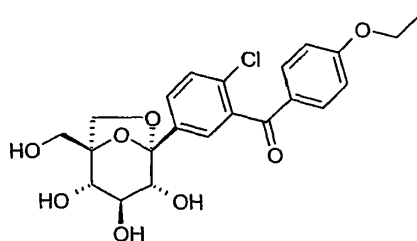
EM (CLEM) 451,2 ( $M-H^+$ , modo negativo) RMN  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) delta ppm 1,33 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3 H), 3,62 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2 H), 3,67 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 3,68 (d,  $J$  = 11,9 Hz, 1 H), 3,79 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 3,83 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1 H), 3,97 (c,  $J$  = 6,9 Hz, 2 H), 4,16 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,80 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 7,22 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (dd,  $J$  = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,93 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H). EMAR calculada para  $C_{22}H_{25}O_8Cl$  (M) 452,1238, observada 452,1237.

(9A-2): (25,9 mg, rendimiento del 24,4%);  $T_r$  = 10,26 minutos; las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El material resultante se precipitó en acetato de etilo y heptano. El sólido de color blanco resultante se lavó con heptano 2 veces y se secó a presión reducida.

EM (CLEM) 497,2 ( $M+HCOO^-$ , modo negativo) RMN  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) delta ppm 1,33 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3 H), 3,56 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H), 3,61 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 3,66 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 3,68 (d,  $J$  = 12,8, 1 H), 3,79 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 3,84 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1 H), 3,97 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 4,15 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,80 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2 H), 7,21 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2 H), 7,29 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 7,41 (dd,  $J$  = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,91 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1 H). EMAR calculada para  $C_{22}H_{25}O_8Cl$  (M) 452,1238, observada 452,1235.

### Ejemplo 12

[2-Cloro-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihidroxi-1-hidroximetil-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-5-il)-fenil]-(4-etoxi-fenil)-metanona



A una solución de (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-benzoil)-fenil]-6,8-dioxa-biciclo[3.2.1]oct-2-il éster del ácido acético (véase el Ejemplo 11 para su preparación; 65 mg, 0,10 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso) hasta que se obtuvo un pH de 12 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de resina de intercambio catiónico Dowex Monosphere 650C (H) hasta que el pH de la solución fue de <7, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se precipitó en acetato de etilo y heptanos, y el sólido de color blanco resultante se lavó con heptano 2 veces y se secó a presión reducida, produciendo el producto deseado (44,5 mg, rendimiento del 94%). EM (CLEM) 451,1 ( $M+H^+$ ; modo positivo) RMN  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ ) delta ppm 1,40 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3 H), 3,55 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 3,60 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H), 3,65 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H), 3,67 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1 H), 3,77 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 3,83 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 1 H), 4,12 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 4,14 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 6,98 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 7,48 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 7,65 (dd,  $J$  = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H). EMAR calculada para  $C_{22}H_{23}O_8Cl$  (M) 450,1081, observada 450,1079.

### Ensayos farmacológicos

La práctica de la presente invención para el tratamiento de enfermedades moduladas por la inhibición de SGLT2 puede demostrarse por la actividad en al menos uno de los protocolos descritos a continuación en el presente documento.

### Ensayos biológicos

#### Ensayo *in vitro*

El ensayo funcional de SGLT2 se diseñó para detectar la inhibición de la captación de metil-alfa-D glucopiranosido (AMG - una forma no metabolizable de glucosa) mediante el transportador SGLT2. El transportador SGLT2 recupera glucosa de los túbulos próximos del riñón; su inhibición da como resultado azúcar residual en la orina. El compuesto de control positivo, Florizina, es un conocido inhibidor conocido de la captación de glucosa para SGLT2 y se usó para comparar el alto porcentaje de efecto de la inhibición de SGLT2 de los compuestos de ensayo.

Se sembraron células CHO-FlpIn (*Invitrogen, Carlsbad, CA*) que expresaban de forma estable SGLT2 humano (pcDNA5/FRT) en placas de 96 pocillos Iso-TC (*Perkin Elmer, Waltham, MA*) a una densidad de 100.000



células/pocillo en 100 microlitros de medio de cultivo (medios F-12/DMEM 1:1 (*Gibco, Carlsbad, CA*), FBS 10 % (*Sigma, St. Louis MO*), Pen/Estrep 1X (*Gibco, Carlsbad, CA*), higromicina 600 microg/ml (*Invitrogen, Carlsbad, CA*)). Antes de tratar con el compuesto de ensayo, las células confluentes se privaron de suero durante 2 horas a 37 °C en medio F-12/DMEM 1:1, reemplazando con medio F-12/DMEM nuevo después de 1 hora. Los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (*Sigma, St. Louis, MO*) se diluyeron 100 veces en tampón de captación (NaCl 140 mM (*Promega, Madison, WI*), KCl 2 mM (*Teknova, Hollister, CA*), CaCl<sub>2</sub> 1 mM (*Teknova, Hollister, CA*), MgCl<sub>2</sub> 1 mM (*Teknova, Hollister, CA*) y HEPES 10 mM (*Gibco, Carlsbad, CA*) en placas celulares previamente aclaradas con tampón de captación. Las células se pre-incubaron con compuesto de ensayo durante 15 minutos antes de la adición de 50 microlitros de AMG (AMG 40 nCi [U-<sup>14</sup>C] (*Perkin Elmer, Waltham, MA*) en AMG no marcado (*Aldrich, St. Louis, MO*)) por cada pocillo produciendo una concentración final de AMG de 11,33 microM. \*\* Las placas celulares se incubaron después durante 3 horas a 37 °C para captación de AMG. Después de la incubación, las células se lavaron dos veces con tampón de lavado helado (tampón de captación que contiene floridina 200 microM (*Sigma*)), se secaron al aire y se lisaron en 30 microlitros de NaOH 200 mM y tampón de SDS 1% en un agitador orbital. Se añadió Microscint 40 (*Perkin Elmer, Waltham, MA*) a las células lisadas (proporcionando un volumen final de 200 microlitros) y se mezcló por agitación orbital durante 30 minutos. Las placas se almacenaron en la oscuridad durante una noche y se cuantificaron en el 1540 Microbeta Trilux (*Wallac, Waltham, MA*) usando un protocolo normalizado para la detección de <sup>14</sup>C. El porcentaje de efecto de los compuestos de ensayo para inhibir la captación de AMG se calculó usando el siguiente cálculo:

$$[\% \text{ de efecto} = ((\text{ZPE}-\text{T})/(\text{ZPE}-\text{HPE})) \times 100\%]$$

en el que "ZPE" es los recuentos corregidos por minuto (CCPM) en pocillos de control que contienen DMSO 0,5 %, "T" es el CCPM en pocillos que contienen compuesto de ensayo a diversas concentraciones de la curva patrón, y "HPE" es el alto porcentaje de efecto en referencia al CCPM en pocillos de control que contienen floridina 10 microM. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon usando una ecuación de respuesta a dosis y se resumen para los compuestos ensayados en la Tabla 1.

Las abreviaturas usadas en la descripción de ensayo *in vitro* incluyen:

SGLT2 co-transportador de sodio/glucosa de tipo 2  
 AMG metil-α-D Glucopiranosido  
 DMEM medio de Eagle modificado por Dulbecco  
 CI<sub>50</sub> concentración de inhibición al 50 %  
 FBS suero bovino fetal  
 DMSO dimetilsulfóxido  
 SDS dodecil sulfato sódico  
 CHO-FIpln células de ovario de hámster chino que contienen el sitio FRT

\*\* Para compuesto de ensayo 1, las células se pre-incubaron con el compuesto de ensayo 1 durante 15 minutos antes de la adición de la cantidad apropiada de AMG (AMG 40 nCi [U-<sup>14</sup>C] (*Perkin Elmer, Waltham, MA*) en AMG no marcado (*Aldrich, St. Louis, MO*)) por pocillo produciendo una concentración final de AMG de 200 microM.

**Tabla 1**

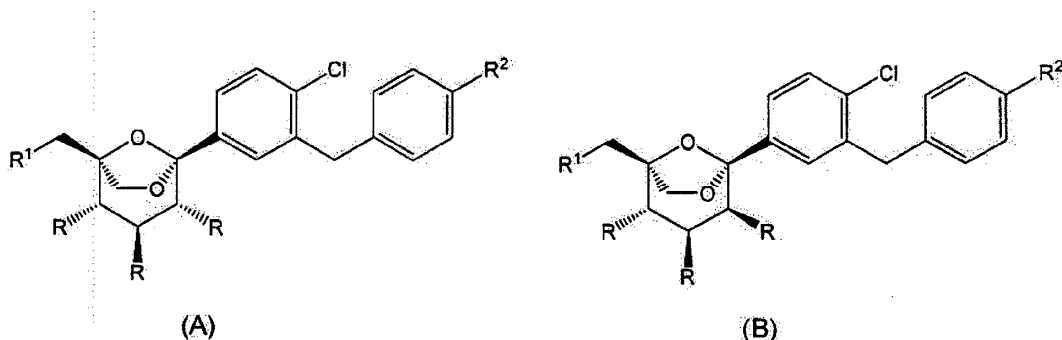
Compuesto de Ensayo	Nº de Ejecución	CI <sub>50</sub> de hSGLT1 nM	CI <sub>50</sub> de hSGLT2 nM
1	1	No ensayado	2,6**
2	1	10.000	1090
	2	10.000	1770
3	1	3470	5
	2	5830	6,7
4	1	3360	45,9
8	1	1968	4
	2	1895	3
	3	1997	4

En la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones.

Se pretende que los ejemplos se consideren solamente ejemplares, indicándose un verdadero alcance de la invención por las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (B)



en las que

- 5 R es -OH o, cuando R<sup>1</sup> es -O-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-C(O)-arilo, R es el mismo que R<sup>1</sup> u -OH; R<sup>1</sup> es -OH, F, Cl, -O-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-C(O)-O-arilo; y R<sup>2</sup> es -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>2a</sup>, con la condición de que cuando R es -OH y R<sup>1</sup> es -OH, R<sup>2</sup> sea -OH u -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>2a</sup>, R<sup>2a</sup> es H, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-arilo, -C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)-O-arilo.
- 10 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de Fórmula (A).
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sup>1</sup> es -OH.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>2</sup> es -OH.
5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- 15 6. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- éster del ácido (1R,2S,3S,4R,5S)-3,4-diacetoxi-1-acetoximetil-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-il acético;
- éster del ácido (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-1-ilmetil acético;
- 20 éster etílico del ácido (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-2,3,4-trihidroxi-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-1-ilmetil éster carbónico;
- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-[D<sub>5</sub>]etoxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol;
- éster del ácido 2-{4-[2-cloro-5-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-trihidroxi-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-5-il)-bencil]-fenoxi}-etil acético;
- 25 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol; y
- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-(4-etoxi-bencil)-fenil]-1-fluorometil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-(4-hidroxi-bencil)-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol.
- 30 8. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-cloro-3-[(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol;
- (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(R)-(4-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol; y
- 35 (1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-Cloro-3-[(S)-(4-etoxi-fenil)-hidroximetil]-fenil]-1-hidroximetil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano-2,3,4-triol.
9. Una composición farmacéutica que comprende: (i) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40

10. La composición de la reivindicación 9 en la que dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
11. La composición de las reivindicaciones 9 o 10 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de un agente anti-obesidad y un agente anti-diabético.
- 5 12. La composición de la reivindicación 11 en la que dicho agente anti-obesidad es seleccionado del grupo que consiste en rimonabant, taranabant, surinabant, otenabant, SLV319 (CAS N° 464213-10-3), AVE1625 (CAS N° 358970-97-5), dirlotapida, mitardapida, implitapida, R56918 (CAS N° 403987), CAS N° 913541-47-6, lorcaserina, cetilistat, PYY<sub>3-36</sub>, naltrexona, oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida, AOD-9604 (CAS N° 221231-10-3) y sibutramina.
- 10 13. La composición de la reivindicación 11 en la que dicho agente anti-diabético es seleccionado del grupo que consiste en metformina, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida, tendamistat, trestatina, acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitalto, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, exendina-3, exendina-4, liraglutida, trodusquemina, reservatrol, extracto de hirtiosal, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina.
- 15 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, para su uso en el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en animales.
- 20 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, para su uso en el tratamiento o retardo de la progresión o aparición de diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados con la diabetes en animales.