República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0815708-1 B1

(22) Data do Depósito: 22/08/2008

(45) Data de Concessão: 02/07/2019

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE BENZILBENZENO COMO INIBIDOR DE SGLT, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: A01N 43/04; A61K 31/70.

(30) Prioridade Unionista: 23/08/2007 US 60/957625.

(73) Titular(es): THERACOS SUB, LLC..

(72) Inventor(es): YUANWEI CHEN; HUAWEI CHENG; SHENGBIN LI; YUELIN WU; YAN FENG; BINHUA LV; BRIAN SEED; MICHAEL J. HADD; JIYAN DU; CONGNA WANG; JACQUES Y. ROBERGE; YANLI SONG; BAIHUA XU.

(86) Pedido PCT: PCT US2008074058 de 22/08/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/026537 de 26/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/02/2010

(57) Resumo: COMPOSTO, ÉSTER DE PRÓ-DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO Fornecidos são compostos tendo um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGL T. A invenção também fornece composições farmacêuticas, métodos de preparar os compostos, intermediários sintéticos, e métodos de usar os compostos, independentemente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, para tratar doenças e condições que são afetadas pela inibição de SGLT.

"COMPOSTO DERIVADO DE BENZILBENZENO COMO INIBIDOR DE SGLT, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO."

REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO RELACIONADO

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. Ser. Nº 60/957.625 depositado em 23 de Agosto de 2007, a divulgação do qual é incorporada aqui por referência.

DECLARAÇÃO QUANTO AOS DIREITOS ÀS INVENÇÕES FEITAS SOB PESQUISA E DESENVOLVIMENTO FEDERALMENTE PATROCINADOS

NÃO APLICÁVEL

FUDAMENTOS DA INVENÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 150 milhões de pessoas pelo mundo inteiro têm diabete melito. As duas formas principais de diabete são diabete tipo 1, em que o pâncreas falha para produzir insulina, e diabete tipo 2, em que o corpo falha para responder apropriadamente à insulina produzida (resistência à insulina). Considerando cerca de 90 % de todos os casos de diabete, a diabete tipo 2 é de longe a mais comum. Em ambos os tipos de diabete, a ausência de ação da insulina ou resposta apropriada à insulina resulta em níveis elevados de glicose sérica (hiperglicemia). Complicações sérias associadas com diabete incluem retinopatia (levando a dano visual ou cegueira), doença cardiovascular, nefropatia, neuropatia, úlceras e pé diabético.

Indivíduos com diabete tipo 1 correntemente requerem terapia com insulina. Embora em muitos casos de diabete tipo 2 possam ser manejados com dieta e exercício, intervenção medicamentosa também frequentemente é requerida. Além de insulina, que é necessário por cerca de um terço dos pacientes com diabete tipo 2, terapias anti-diabéticas correntes incluem biguanidas (que diminuem a produção de glicose no fígado e

aumentam a sensibilidade à insulina), sulfoniluréias e meglitinidas (que estimulam a produção de insulina), inibidores de alfa-glicosidase (que retardam a absorção de amido e produção de glicose), e tiazolidinodionas (que aumentam a sensibilidade à insulina). Estes medicamentos são frequentemente usados em combinação, e mesmo depois podem não fornecer controle glicêmico adequado ou podem produzir efeitos colaterais indesejados. Tais efeitos colaterais incluem acidose láctica (biguanidas), hipoglicemia (sulfoniluréias), e edema e ganho de peso (tiazolidinodionas). Portanto, novos agentes anti-diabéticos que fornecem controla glicêmico melhorado e que carecem destes efeitos adversos são altamente desejados.

Um alvo promissor para a intervenção terapêutica em diabete e distúrbios relacionados é o sistema de transporte de glicose dos rins. O transporte de glicose celular é conduzido por transportadores de glicose facilitativos ("passivos") (GLUTs) ou cotransportadores de glicose dependentes de sódio ("ativos") (SGLTs). SGLT1 é encontrado predominantemente na borda em escova intestinal. Embora SGLT2 esteja localizado no túbulo proximal renal e é supostamente responsável pela maioria da recaptação de glicose pelos rins. Estudos recentes sugerem que a inibição de SGLT renal pode ser um método útil para tratar hiperglicemia aumentando-se a quantidade de glicose excretada na urina (Arakawa K, *et al.*, Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, *et al.*, Diabetes 48:1794-1800, 1999). O potencial deste método terapêutico é sustentado ainda por descobertas recentes que mutações no gene SGLT2 ocorrem em casos de glicosúria renal familiar, uma síndrome aparentemente benigna caracterizada por excreção de glicose urinária na presença de níveis de glicose sérica normais e na ausência de disfunção renal geral ou outra doença (Santer R, *et al.*, J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003). Portanto, compostos que inibem SGLT, particularmente SGLT2, são candidatos promissores para o uso como medicamentos anti-diabéticos. Compostos previamente descritos como úteis

para inibir SGLT incluem derivados de C-glicosídeo (tais como aqueles descritos em US6414126, US20040138439, US20050209166, US20050233988, WO2005085237, US7094763, US20060009400, US20060019948, US20060035841, US20060122126, US20060234953, WO2006108842, US20070049537 e WO2007136116), derivados de O-glicosídeo (tais como aqueles descritos em US6683056, US20050187168, US20060166899, US20060234954, US20060247179 e US20070185197), derivados de espirocetal-glicosídeo (descritos em WO2006080421), derivados de cicloexano (tais como aqueles descritos em WO2006011469), e derivados de tioglicopiranosídeo (tais como aqueles descritos em US20050209309 e WO2006073197).

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos tendo um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGLT. A invenção também fornece composições farmacêuticas, métodos de preparar os compostos, intermediários sintéticos, e métodos de usar os compostos, independentemente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, para tratar doenças e condições que são afetadas pela inibição de SGLT.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 é o método de síntese geral do Esquema I para a preparação de compostos da invenção.

A FIG. 2 é o método de síntese geral do Esquema II para a preparação de compostos da invenção.

A FIG. 3 é o método de síntese geral do Esquema III para a preparação de compostos da invenção.

A FIG. 4 é o esboço para a preparação do intermediário D.

A FIG. 5 é o esboço para a síntese dos compostos E e F da invenção.

A FIG. 6 é o esboço para a síntese do composto G da

invenção.

A FIG. 7 é o esboço para a síntese dos compostos K e L da invenção.

A FIG. 8 é o esboço para a síntese dos compostos M e N da invenção.

A FIG. 9 é o esboço para a síntese dos compostos P e Q da invenção.

A FIG. 10 é o esboço para a síntese dos compostos R e S da invenção.

A FIG. 11 é o esboço para a síntese do composto T da invenção.

A FIG. 12 é o esboço para a síntese do composto V da invenção.

A FIG. 13 é o esboço para a síntese do composto W da invenção.

A FIG. 14 é o esboço para a síntese dos compostos X e Y da invenção

A FIG. 15 é o esboço para a síntese dos compostos Z e AA da invenção.

A FIG. 16 é o esboço para a síntese do composto AD da invenção.

A FIG. 17 é o esboço para a síntese do composto AF da invenção.

A FIG. 18 é o esboço para a síntese do composto AS da invenção.

A FIG. 19 é o esboço para a síntese dos compostos AV e AW da invenção.

A FIG. 20 é o esboço para a síntese do composto BE da invenção.

A FIG. 21 é o esboço para a síntese do composto BN da invenção.

A FIG. 22 é o esboço para a síntese do composto CC da invenção.

A FIG. 23 é o esboço para a síntese do composto CF da invenção.

A FIG. 24 é o esboço para a síntese do composto CH da invenção.

A FIG. 25 é o esboço para a síntese do composto CK da invenção.

A FIG. 26 é o esboço para a síntese do composto CP da invenção.

A FIG. 27 é o esboço para a síntese do composto CT da invenção.

A FIG. 28 é o esboço para a síntese do composto CX da invenção.

A FIG. 29 é o esboço para a síntese do composto DJ da invenção.

A FIG. 30 é o esboço para a síntese do complexo DM da invenção.

A FIG. 31 é o padrão de difração de pó de raio X do complexo DM da invenção.

A FIG. 32 é o espectro de calorimetria diferencial de varredura do complexo DM da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Como usado aqui, o termo "halo" significa um radical ou átomo de halogênio monovalente selecionado de flúor, cloro, bromo e iodo. Grupos halo preferidos são flúor, cloro e bromo.

Como usado aqui, o termo "substituinte adequado" significa um grupo química e farmaceuticamente aceitável, isto é, uma porção que não interfere significativamente com a preparação de ou anula a eficácia dos compostos inventivos. Tais substituintes adequados podem ser rotineiramente escolhidos por aqueles habilitados na técnica. Substituintes adequados podem ser selecionados do grupo que consiste de halo, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquenila C_3-C_8, (cicloalquila C_3-C_8)alquila C_1-C_6, (cicloalquila C_3-C_8)alquenila C_2-C_6, (cicloalquila C_3-C_8)alcóxi C_1-C_6, heterocicloalquila C_3-C_7, (heterocicloalquila C_3-C_7)alquila C_1-C_6, (heterocicloalquila C_3-C_7)alquenila C_2-C_6, (heterocicloalquila C_3-C_7)alcóxi C_1-C_6, hidróxi, carbóxi, oxo, sulfanila, alquilsulfanila C_1-C_6, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, aralquila, heteroaralquila, aralcóxi, heteroaralcóxi, nitro, ciano, amino, alquilamino C_1-C_6, di-(alquila C_1-C_6)amino, carbamoíla, (alquila C_1-C_6)carbonila, (alcóxi C_1-C_6)carbonila, (alquila C_1-C_6)aminocarbonila, di-(alquila C_1-C_6)aminocarbonila, arilcarbonila, ariloxicarbonila, (alquila C_1-C_6)sulfonila, e arilsulfonila. Os grupos listados acima como substituintes adequados são como definidos em seguida exceto que um substituinte adequado pode não ser mais opcionalmente substituído.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "alquila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alifático saturado monovalente tendo o número indicado de átomos de carbono. O radical pode ser uma cadeia linear ou ramificada e, onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, isopropila, isobutila, isopentila, amila, sec-butila, terc-butila, terc-pentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-dodecila, n-tetradecila, n-hexadecila, n-octadecila, n-eicosila e semelhantes. Grupos alquila preferidos

incluem metila, etila, n-propila e isopropila. Substituintes adequados opcionais preferidos incluem halo, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "alquenila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alifático monovalente tendo o número indicado de átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. O radical pode ser uma cadeia linear ou ramificada, na forma E ou Z, e onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alquenila incluem, mas não são limitados a, vinila, 1-propenila, 2-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-butenila, isobutenila, 2-metil-1-propenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 4-metil-2-pentenila, 1,3-pentadienila, 2,4-pentadienila, 1,3-butadienila e semelhantes. Grupos alquenila preferidos incluem vinila, 1-propenila e 2-propenila. Substituintes adequados opcionais preferidos incluem halo, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "alquinila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alifático monovalente tendo o número indicado de átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. O radical pode ser uma cadeia linear ou ramificada e, onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alquinila incluem, mas não são limitados a, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-1-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila e semelhantes. Grupos alquinila preferidos incluem etinila, 1-propinila e 2-propinila. Substituintes adequados opcionais preferidos incluem halo, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "cicloalquila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical

hidrocarboneto saturado alicíclico monovalente tendo três ou mais carbonos formando um anel carbocíclico e, onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquila incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclo-octila, ciclononila e semelhantes. Substituintes adequados opcionais preferidos incluem halo, metila, etila, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "cicloalquenila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alicíclico monovalente tendo três ou mais carbonos formando um anel carbocíclico e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e, onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima.

Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquenila incluem, mas não são limitados a, ciclopentenila, cicloexenila e semelhantes. Substituintes adequados opcionais preferidos incluem halo, metila, etila, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, os termos "alquileno", "alquenileno", "cicloalquileno" e "cicloalquenileno" referem-se a um radical hidrocarboneto bivalente que é formado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um radical alquila, alquenila, cicloalquila ou cicloalquenila, respectivamente, conforme tais termos são definidos acima.

Como usado aqui, o termo "(cicloalquileno C_3-C_{10})(alquileno C_1-C_6)" refere-se a um radical hidrocarboneto bivalente que é formado ligando-se um radical cicloalquileno C_3-C_{10} com radical alquileno C_1-C_6, conforme tais termos são definidos acima.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "arila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto aromático monovalente tendo seis a dez átomos de carbono

formando um anel carbocíclico e, onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos arila incluem, mas não são limitados a, fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila e semelhantes. Grupos arila preferidos são fenila e naftila, opcionalmente mono- ou dissubstituídos por substituintes adequados idênticos ou diferentes selecionados de halo, ciano, alquila C_1-C_3, cicloalquila C_3-C_6, difluorometila, trifluorometila, alcóxi C_1-C_3, difluorometóxi e trifluorometóxi.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "heterocicloalquila" sozinho ou em combinação refere-se a um grupo cicloalquila como definido acima em que um ou mais carbonos no anel são substituídos por um heteroátomo selecionado de N, S e O. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila incluem, mas não são limitados a, pirrolidinila, tetraidrofuranila, piperazinila, tetraidropiranila, e semelhantes.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "heteroarila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical heterocíclico aromático monovalente tendo dois a nove carbonos e um a quatro heteroátomos selecionados de N, S e O formando um anel monocíclico ou bicíclico fundido de cinco a dez membros e, onde especificado, opcionalmente substituído com um a três substituintes adequados como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem, mas não são limitados a, piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzotriazinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinas, benzotiaxolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, isotiazolila, pirazolila, indazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila, tienila e semelhantes. Anéis de heteroarila monocíclicos de cinco ou

seis membros incluem: piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila, tienila e semelhantes. Anéis de heteroarila bicíclicos de oito a dez membros tendo um a quatro heteroátomos incluem: quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzotriazinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinila, benzotiaxolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, indazolila, e semelhantes. Substituições adequadas opcionais preferidas incluem um ou dois substituintes idênticos ou diferentes selecionados de halo, ciano, alquila C_1-C_3, cicloalquila C_3-C_6, difluorometila, trifluorometila, alcóxi C_1-C_3, difluorometóxi e trifluorometóxi.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, os termos "alcóxi" e "alquilóxi" sozinhos ou em combinação referem-se a um radical alifático da forma alquil-O-, em que alquila é como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi terciário, pentóxi, isopentóxi, neopentóxi, pentóxi terciário, hexóxi, isoexóxi, heptóxi, octóxi e semelhantes. Grupos alcóxi preferidos incluem metóxi e etóxi.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "haloalquila" refere-se a um radical alquila como descrito acima substituído com um ou mais halogênios. Exemplos ilustrativos de grupos haloalquila incluem, mas não são limitados a, clorometila, diclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-tricloroetila e semelhantes.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "haloalcóxi" refere-se a um radical alcóxi como descrito acima substituído com um ou mais halogênios. Exemplos ilustrativos de grupos haloalcóxi incluem, mas não são limitados a, trifluorometóxi, difluorometóxi

e semelhantes.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "aralquila" refere-se a um radical alquila de um a seis carbonos como descrito acima substituído com um grupo arila como descrito acima.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "heteroaralquila" refere-se a um radical alquila de um a seis carbonos como descrito acima substituído com um grupo heteroarila como descrito acima.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "aralcóxi" refere-se a um radical alcóxi de um a seis carbonos como descrito acima substituído com um grupo arila como descrito acima.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "heteroaralcóxi" refere-se a um radical alcóxi de um a seis carbonos como descrito acima substituído com um grupo heteroarila como descrito acima.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, o termo "carbamoíla" refere-se a um radical monovalente da forma -C(O)NH(R), em que R é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, ou arila conforme tais termos são definidos acima.

Como usado aqui, a menos que de outro modo indicado, os termos "di-(alquila C_1-C_3)amino" e "di-(alquila C_1-C_6)amino" sozinhos ou em combinação referem-se a um grupo amino que é substituído com dois grupos independentemente selecionados de alquila C_1-C_3 ou alquila C_1-C_6, respectivamente.

Como usado aqui, os termos "tratando" e "tratamento" referem-se ao retardo do início de, retardar ou inverter o progresso de, ou aliviar ou prevenir ainda a doença ou condição à qual o termo aplica-se, ou um ou mais sintomas de tal doença ou condição.

Como usado aqui, o termo "administrando" significa

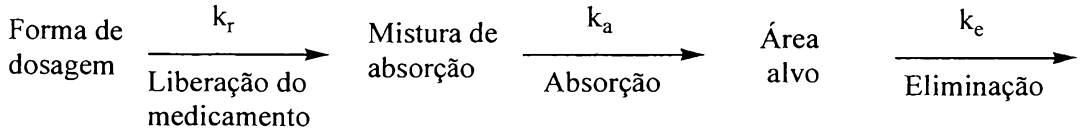
administração oral, administração como uma administração com supositório, contato tópico, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal ou subcutânea, ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, por exemplo, uma bomba mini-osmótica, a um paciente. A administração é por qualquer via incluindo parenteral, e transmucosa (por exemplo, oral, nasal, vaginal, retal, ou transdérmica). A administração parenteral inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arteríola, intradérmica, subcutânea, intraperitoneal, intraventricular, e intracranial. Outros modos de liberação incluem, mas não são limitados, ao uso de formulações lipossômicas, infusão intravenosa, emplastros transdérmicos, e semelhantes.

Como usado aqui, o termo "pró-droga" refere-se a um composto precursor que, seguindo a administração, libera o composto biologicamente ativo *in vivo* por intermédio de um processo químico ou fisiológico (por exemplo, uma pró-droga em atingir o pH fisiológico ou através de ação de enzima é convertido ao composto biologicamente ativo). Uma pró-droga por si só pode carecer de ou possuir a atividade biológica desejada.

Como usado aqui, o termo "composto" refere-se a uma molécula produzida por qualquer meio incluindo, sem limitação, síntese *in vitro* ou geração *in situ* ou *in vivo*.

Os termos "liberação controlada," "liberação sustentada," "liberação prolongada," e "liberação cronometrada" são intencionados a referir-se permutavelmente a qualquer formulação contendo medicamento em que a liberação do medicamento não é imediata, isto é, com uma formulação de "liberação controlada", a administração oral não resulta na liberação imediata do medicamento em uma mistura de absorção. Os termos são usados permutavelmente com "liberação não imediata" como definido em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 21ª Ed., Gennaro, Ed.,

Lippencott Williams & Wilkins (2003). Como debatido neste, liberação imediata e não imediata pode ser definido cineticamente por referência à equação seguinte:



A "mistura de absorção" representa uma solução do medicamento administrada em um sítio de absorção particular, e k_r, k_a e k_e são constantes de taxa de primeira ordem para (1) liberação do medicamento da formulação, (2) absorção, e (3) eliminação, respectivamente. Para as formas de dosagem de liberação imediata, a constante de taxa para a liberação do medicamento k_r é muito maior do que a constante de taxa de absorção k_a. Para formulações de liberação controlada, o oposto é verdadeiro, isto é, $k_r << k_a$, tal que a taxa de liberação de medicamento da forma de dosagem é a etapa de limitação de taxa na liberação do medicamento à área alvo.

Os termos "liberação sustentada" e "liberação prolongada" são usados em seu sentido convencional para referir-se a uma formulação medicamentosa que leva em consideração a liberação gradual de um medicamento durante um período prolongado de tempo, por exemplo, 12 horas ou mais, e que preferivelmente, embora não necessariamente, resulta em níveis sanguíneos substancialmente constantes de um medicamento durante um período de tempo prolongado.

Como usado aqui, o termo "liberação retardada" refere-se a uma preparação farmacêutica que passa através do estômago intacto e dissolve no intestino delgado.

Princípio Geral

A presente invenção fornece compostos tendo um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGLT, preferivelmente SGLT2. Alguns compostos de acordo com a presente invenção também têm um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose

dependente de sódio SGLT1. Devido à sua capacidade para inibir SGLT, os compostos da presente invenção são adequados para o tratamento e/ou prevenção de quaisquer e todas as condições e doenças que são afetadas pela inibição da atividade de SGLT, particularmente atividade de SGLT2. Portanto, os compostos da presente invenção são adequados para a prevenção e tratamento de doenças e condições, particularmente distúrbios metabólicos, incluindo mas não limitados a diabete melito tipo 1 e tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas (tais como retinopatia, nefropatia [por exemplo, doença renal progressiva], neuropatia, úlceras, micro- e macroangiopatias, e pé diabético), resistência à insulina, síndrome metabólica (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensão, hiperuricemia, obesidade, edema, dislipidemia, insuficiência cardíaca crônica, aterosclerose e doenças relacionadas.

A presente invenção também fornece sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-drogas de compostos de acordo com a presente invenção.

A presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto ou mistura de compostos de acordo com a presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga deste, em um carreador farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção fornece ainda intermediários sintéticos e processos para preparar os compostos da presente invenção.

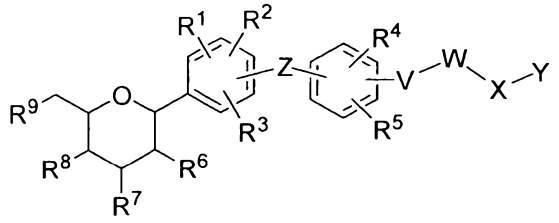
A presente invenção também fornece métodos de usar os compostos de acordo com a presente invenção, independentemente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, para tratar doenças e condições que podem ser afetadas pela inibição de SGLT.

A presente invenção também fornece métodos de usar os compostos de acordo com a presente invenção para a preparação de um medicamento para tratar doenças e condições que podem ser afetadas pela inibição de SGLT.

Formas de realização detalhadas

Compostos e Métodos Preparativos

Em um aspecto, a presente invenção leva em consideração compostos da fórmula I:



I

em que

V representa oxigênio; enxofre; SO; SO_2; ou uma ligação simples;

W representa alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cicloalquileno C_3-C_{10}, cicloalquenileno C_5-C_{10}, ou (cicloalquileno C_3-C_{10})(alquileno C_1-C_6) onde a porção cicloalquileno C_3-C_{10} liga-se a V e a porção alquileno C_1-C_6 liga-se a X, e

em que grupos ou porções alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno e cicloalquenileno opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados e podem ser mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alquila C_1-C_3, alcóxi C_1-C_3, cicloalquila C_3-C_6, cicloalquilóxi C_3-C_6, cicloalquenila C_5-C_{10} ou cicloalquenilóxi C_5-C_{10}, e

em grupos ou porções cicloalquileno e cicloalquenileno um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO_2 ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N;

X representa oxigênio; enxofre; SO; ou SO_2;

Y representa hidrogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, cicloalquenila C_5-C_{10}, (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, (cicloalquenila C_5-C_{10})alquila C_1-C_3, (cicloalquila C_3-C_{10})alquenila C_2-C_4, cicloalquilidenmetila

C_3-C_6, (cicloalquenila C_5-C_{10})alquenila C_2-C_4, (alquilóxi C_1-C_4)alquila C_1-C_3, (alquenilóxi C_2-C_4)alquila C_1-C_3, (cicloalquilóxi C_3-C_{10})alquila C_1-C_3, (cicloalquenilóxi C_5-C_{10})alquila C_1-C_3, (amino)alquila C_1-C_3, (alquilamino C_1-C_4)alquila C_1-C_3, di-(alquilamino C_1-C_3)alquila C_1-C_3, (alquila C_1-C_6)carbonilalquila (C_1-C_3), (alquenila C_2-C_6)carbonilalquila (C_1-C_3), (alquinila C_2-C_6)carbonilalquila (C_1-C_3), (arilcarbonil)alquila C_1-C_3, (heteroarilcarbonil)alquila C_1-C_3, (alquilsulfonila C_1-C_6)alquila C_1-C_3, (alquenilsulfonila C_2-C_6)alquila C_1-C_3, (alquinilsulfonila C_2-C_6)alquila C_1-C_3, (arilsulfonil)alquila C_1-C_3, (heteroarilsulfonil)alquila C_1-C_3, (alquila C_1-C_6)aminocarbonilalquila (C_1-C_3), (alquenila C_2-C_6)aminocarbonilalquila (C_1-C_3), (alquinila C_2-C_6)aminocarbonilalquila (C_1-C_3), (arilaminocarbonil)alquila C_1-C_3, (heteroarilaminocarbonil)alquila C_1-C_3, (alquila C_1-C_6)carbonila, (alquenila C_2-C_6)carbonila, (alquinila C_2-C_6)carbonila, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, (alquila C_1-C_6)sulfonila, (alquenila C_2-C_6)sulfonila, (alquinila C_2-C_6)sulfonila, arilsulfonila ou heteroarilsulfonila;

em que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados e podem ser mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alquila C_1-C_3, alcóxi C_1-C_3, cicloalquila C_3-C_6, cicloalquilóxi C_3-C_6, cicloalquenila C_5-C_{10}, cicloalquenilóxi C_5-C_{10}, e NR^bR^c, e

em grupos ou porções cicloalquila e cicloalquenila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO_2 ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N, em que o heterociclo formado pela dita substituição opcional é outro que não heteroarila, e

em que quando V representa oxigênio, enxofre ou uma ligação simples e W representa alquileno C_1-C_6, então Y é outro que não hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, e

quando V representa oxigênio, W representa cicloalquileno C_3-C_{10} e X representa oxigênio, então Y é outro que não hidrogênio, alquila C_1-C_6, ou trifluorometila, e

quando V representa uma ligação simples e W representa alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cicloalquileno C_3-C_{10} ou cicloalquenileno C_5-C_{10}, então Y é outro que não hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4;

e quando V representa oxigênio, enxofre, SO ou SO_2, W representa alquenileno C_2-C_6 ou alquinileno C_2-C_6, e Y representa cicloalquila C_3-C_{10} ou cicloalquenila C_5-C_{10}, então X também pode representar uma ligação simples;

ou X representa NR^a e Y representa alquilsulfonila C_1-C_6, alquenilsulfonila C_2-C_6, alquinilsulfonila C_2-C_6, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquilsulfinila C_1-C_6, arilsulfinila, heteroarilsulfinila, (alquila C_1-C_6)carbonila, (alquenila C_2-C_6)carbonila, (alquinila C_2-C_6)carbonila, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, (alquila C_1-C_6)aminocarbonila, (alquenila C_2-C_6)aminocarbonila, (alquinila C_2-C_6)aminocarbonila, arilaminocarbonila, heteroarilaminocarbonila, (alquilsulfonila C_1-C_6)alquila C_1-C_3, (alquenilsulfonila C_2-C_6)alquila C_1-C_3, (alquinilsulfonila C_2-C_6)alquila C_1-C_3, (arilsulfonil)alquila C_1-C_3, (heteroarilsulfonil)alquila C_1-C_3, (alquilsulfinila C_1-C_6)alquila C_1-C_3, (arilsulfinil)alquila C_1-C_3, (heteroarilsulfinil)alquila C_1-C_3, (alquila C_1-C_6)aminocarbonilalquila (C_1-C_3), (alquenila C_2-C_6)aminocarbonilalquila (C_1-C_3), (alquinila C_2-C_6)aminocarbonilalquila (C_1-C_3), (arilaminocarbonil)alquila C_1-C_3 ou (heteroarilaminocarbonil)alquila C_1-C_3;

em que porções alquila, alquenila e alquinila podem ser parcial ou completamente fluoradas, e

quando R^a representa H ou (alquila C_1-C_4)carbonila, então Y é outro que não (alquila C_1-C_6)carbonila ou arilcarbonila;

Z representa oxigênio; enxofre; SO; SO_2; 1,1-ciclopropileno; carbonila; ou metileno opcionalmente substituído com um a dois substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6 e cicloalquilóxi C_3-C_6;

cada um de R^1, R^2 e R^3 representa hidrogênio, halo, hidróxi, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, cicloalquenila C_5-C_{10}, alquilóxi C_1-C_6, cicloalquilóxi C_3-C_{10}, ciano ou nitro, em que grupos ou porções alquila e cicloalquila opcionalmente podem ser mono- ou polissubstituídos por flúor, ou

no caso de que R^1 e R^2 são ligados a dois átomos de C adjacentes do anel de fenila, R^1 e R^2 podem ser unidos entre si tal que R^1 e R^2 juntos formam um alquileno C_3-C_5, alquenileno C_3-C_5 ou ponte de butadienileno, que podem ser parcial ou completamente fluorados e podem ser mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alcóxi C_1-C_3 e alquila C_1-C_3, e em que um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO_2 ou NR^b, e em que um ou dois grupos metino opcionalmente podem ser substituídos por N;

cada um de R^4 e R^5 independentemente representa hidrogênio, halo, ciano, nitro, hidróxi, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, alquilóxi C_1-C_3 ou cicloalquilóxi C_3-C_{10}, em que grupos ou porções alquila e cicloalquila opcionalmente podem ser mono- ou polissubstituídos por flúor, ou

se R^4 e R^5 são ligados a dois átomos de C adjacentes do anel de fenila, R^4 e R^5 opcionalmente podem ser unidos entre si tal que R^4 e R^5 juntos formam um alquileno C_3-C_5, alquenileno C_3-C_5 ou ponte de butadienileno, que podem ser parcial ou completamente fluorados e mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alcóxi C_1-C_3 e alquila C_1-C_3, e em que um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S,

CO, SO, SO_2 ou NR^b, e em que um ou dois grupos metino podem ser substituídos por N;

cada um de R^6, R^7, R^8 e R^9 independentemente representa hidróxi, (alquila C_1-C_18)carbonilóxi, (alquila C_1-C_18)oxicarbonilóxi, arilcarbonilóxi, aril-(alquila C_1-C_3)carbonilóxi, (cicloalquila C_3-C_{10})carbonilóxi, hidrogênio, halo, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila (C_3-C_{10})-alquila (C_1-C_3), cicloalquenila (C_5-C_7)-alquila (C_1-C_3), aril-alquila (C_1-C_3), heteroarilalquila (C_1-C_3), alquilóxi C_1-C_6, alquenilóxi C_2-C_6, alquinilóxi C_2-C_6, cicloalquilóxi C_3-C_7, cicloalquenilóxi C_5-C_7, arilóxi, heteroarilóxi, cicloalquila (C_3-C_7)-alquilóxi (C_1-C_3), cicloalquenila (C_5-C_7)-alquilóxi (C_1-C_3), aril-alquilóxi (C_1-C_3), heteroaril-alquilóxi (C_1-C_3), aminocarbonila, hidroxicarbonila, (alquila C_1-C_4)aminocarbonila, di-(alquila C_1-C_3)aminocarbonila, (alquilóxi C_1-C_4)carbonila, aminocarbonil-alquila (C_1-C_3), (alquila C_1-C_4)aminocarbonil-alquila (C_1-C_3), di-(alquila C_1-C_3)aminocarbonil-alquila (C_1-C_3), hidroxicarbonil-alquila (C_1-C_3), (alquilóxi C_1-C_4)carbonil-alquila (C_1-C_3), cicloalquilóxi (C_3-C_7)-alquila (C_1-C_3), cicloalquenilóxi (C_5-C_7)-alquila (C_1-C_3), arilóxi-alquila (C_1-C_3), heteroarilóxi-alquila (C_1-C_3), alquilsulfonilóxi C_1-C_4, arilsulfonilóxi, aril-alquilsulfonilóxi (C_1-C_3), trimetilsililóxi, t-butildimetilsililóxi, ou ciano;

em que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados e podem ser mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alcóxi C_1-C_3 e alquila C_1-C_3, e

em grupos ou porções cicloalquila e cicloalquenila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por NR^b, O, S, CO, SO ou SO_2, e

quando Y é hidrogênio ou alquila C_1-C_6, então tanto R^8 quanto R^9 são hidróxi;

R^a independentemente representa H, alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6 ou (alquila C_1-C_4)carbonila, em que grupos ou porções alquila e cicloalquila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados;

R^b independentemente representa H, alquila C_1-C_4 ou (alquila C_1-C_4)carbonila, em que grupos ou porções alquila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados;

R^c independentemente representa H, alquila C_1-C_4, cicloalquila C_3-C_6, CHR^dR^e, SO_2R^d, $C(O)OR^d$ ou $C(O)NR^dR^e$, em que grupos alquila e cicloalquila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados; e

cada um de R^d e R^e independentemente representa H ou alquila C_1-C_6, em que grupos alquila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados.

Em um outro aspecto, a presente invenção leva em consideração compostos da fórmula I, em que os grupos substituintes são definidos como acima, exceto quando V representa oxigênio, enxofre ou uma ligação simples, e W representa alquileno C_1-C_6, então Y também pode representar (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, em que em a porção cicloalquila de Y um ou dois grupos metileno são substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO_2 ou NR^b, e/ou um ou dois grupos metino são substituídos por N, em que o heterociclo formado pela dita substituição é outro que não heteroarila.

O estilo usado acima e em seguida, em que uma ligação de um substituinte em um grupo fenila é mostrado terminando perto do centro do anel de fenila, denota, a menos que de outro modo estabelecido, que este substituinte pode ser ligado a qualquer posição livre do grupo fenila que porta um átomo de hidrogênio.

A presente invenção inclui todos os tautômeros e estereoisômeros de compostos da fórmula I, em mistura ou na forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da presente invenção podem ter centros

assimétricos nos átomos de carbono, e portanto os compostos da fórmula I podem existir em formas diastereomérica ou enantioméricas ou misturas destes. Todos os isômeros conformacionais (por exemplo, isômeros cis e trans) e todos os isômeros ópticos (por exemplo, enantiômeros e diastereômeros), misturas racêmica, diastereoméricas e outras de tais isômeros, assim como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos e tautômeros estão dentro do escopo da presente invenção. Compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados usando diastereômeros, enantiômeros ou misturas racêmicas como materiais de partida. Além disso, produtos diastereoméricos e enantioméricos podem ser separados por cromatografia, cristalização fracionada ou outros métodos conhecidos àqueles de habilidade na técnica.

A presente invenção também leva em consideração as pró-drogas de compostos da fórmula I. Pró-drogas de compostos da invenção incluem, mas não são limitadas a, ésteres de carboxilato, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fósforo, ésteres de nitro, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compostos azo, fosfamidas, glicosídeos, éteres, acetais, e cetais. Ésteres e carbonatos de pró-droga podem ser formados, por exemplo, reagindo-se um ou mais grupos hidroxila dos compostos da fórmula I com reagentes acilantes substituídos por alquila, alcóxi ou arila usando métodos conhecidos àqueles de habilidade na técnica para produzir carbonatos de metila, acetatos, benzoatos, pivalatos e semelhantes. Exemplos ilustrativos de ésteres de pró-droga dos compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, compostos da fórmula I tendo uma porção carboxila em que o hidrogênio livre é substituído por alquila C_1-C_4, alcanoiloximetila C_1-C_7, 1-(alcanoilóxi (C_1-C_5))etila, 1-metil-1-(alcanoilóxi (C_1-C_5))-etila, alcoxicarboniloximetila C_1-C_5, 1-(alcoxicarbonilóxi (C_1-C_5))etila, 1-metil-1-(alcoxicarbonilóxi (C_1-C_5))etila, N-(alcoxicarbonila (C_1-C_5))aminometila, 1-(N-(alcoxicarbonila (C_1-

C_5))amino)etila, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2)alquila (C_2-C_3) (por exemplo, beta-dimetilaminoetila), carbamoil-alquila (C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamoíla (C_1-C_2)-alquila (C_1-C_2) e piperidino-, pirrolidino- ou morfolinoalquila (C_2-C_3). Modificações de oligopeptídeo e derivados de polímero biodegradável (como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995) estão dentro do escopo da invenção. Métodos para selecionar e preparar pró-drogas adequadas são fornecidas, por exemplo, no seguinte: T. Higuchi e V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985; e "Bioreversible Carriers in Drug Design," ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

A presente invenção também leva em consideração os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da fórmula I e pró-drogas dos mesmos. Os ácidos que podem ser usados como reagentes para preparar os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos básicos desta invenção são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis (tais como os sais de cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartarato, bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (1,1'-metileno-bis-2-hidróxi-3-naftoato)). As bases que podem ser usadas como reagentes para preparar os sais básicos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ácidos da presente invenção são aquelas que formam sais básicos não tóxicos com tais compostos, incluindo, mas não limitados, àqueles derivados de cátions farmacologicamente aceitáveis tais como cátions de metal alcalino (por exemplo, potássio, lítio e sódio) e cátions de metal alcalino terroso (por exemplo, cálcio e magnésio), amônio ou sais de

adição de amina solúveis em água tais como N-metilglucamina (meglumina), e o alcanolamônio inferior e outros sais básicos de aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, trietanolamina, dietilamina, t-butilamina, t-octilamina, trimetilamina, trietilamina, etilenodiamina, hidroxietilamina, morfolina, piperazina, desidroabietilamina, lisina e guanidina).

A presente invenção também inclui compostos isotopicamente rotulados da fórmula I, em que um ou mais átomos são substituídos por um ou mais átomos tendo números de massa atômica ou massa específicos. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem, mas não são limitados a, isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, flúor, enxofre, e cloro (tais como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F, ^{35}S e ^{36}Cl). Compostos isotopicamente rotulados da fórmula I e pró-drogas destes, assim como sais farmaceuticamente aceitáveis, isotopicamente rotulados dos compostos da fórmula I e pró-drogas destes, estão dentro do escopo da presente invenção. Compostos isotopicamente rotulados da presente invenção são úteis em ensaios da distribuição tecidual dos compostos e seus pró-drogas e metabólitos; isótopos preferidos para tais ensaios incluem ^{3}H e ^{14}C. Além disso, em certas circunstâncias a substituição com isótopos mais pesados, tais como deutério (^{2}H), pode fornecer estabilidade metabólica aumentada, que oferece vantagens terapêuticas tais como meia-vida *in vivo* aumentada ou requerimentos de dosagem reduzidos. Compostos isotopicamente rotulados desta invenção e pró-drogas destes geralmente podem ser preparados de acordo com os métodos descritos aqui substituindo-se um reagente isotopicamente rotulado no lugar de um reagente não isotopicamente rotulado.

Opcionalmente, os compostos da fórmula I podem ser reagidos com um reagente formador de complexo, tal como o enantiômero D ou L de um aminoácido natural, em um solvente adequado para formar o complexo

cristalino correspondente, tal como o complexo de aminoácido, do composto da fórmula I. Complexos de aminoácido de compostos da fórmula I podem ser formados misturando-se um aminoácido com o composto purificado em um solvente adequado ou com uma mistura de reação bruta contendo o composto e outros reagentes.

Em formas de realização preferidas, V representa oxigênio, enxofre, ou uma ligação simples. Em particularmente formas de realização preferidas, V representa oxigênio ou uma ligação simples.

Em formas de realização preferidas, W representa alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cicloalquileno C_3-C_{10}, ou (cicloalquileno C_3-C_{10})(alquileno C_1-C_6). Em formas de realização particularmente preferidas, W representa alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, ou alquinileno C_2-C_6.

Em formas de realização preferidas, X representa oxigênio, enxofre, uma ligação simples, ou NR^a. Em formas de realização particularmente preferidas, X representa oxigênio ou uma ligação simples.

Em formas de realização preferidas, Y representa hidrogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, (alquilóxi C_1-C_4)alquila C_1-C_3, (cicloalquilóxi C_3-C_{10})alquila C_1-C_3, (amino)alquila C_1-C_3, (alquilamino C_1-C_4)alquila C_1-C_3, (alquila C_1-C_6)carbonila, (alquenila C_2-C_6)carbonila, (alquinila C_2-C_6)carbonila, (alquila C_1-C_6)sulfonila, (alquenila C_2-C_6)sulfonila, ou (alquinila C_2-C_6)sulfonila, em que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados e podem ser mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alquila C_1-C_3, alcóxi C_1-C_3, e cicloalquila C_3-C_6, e em grupos ou porções cicloalquila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO,

SO, SO_2 ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N. Em formas de realização particularmente preferidas, Y representa hidrogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, ou (alquilóxi C_1-C_4)alquila C_1-C_3.

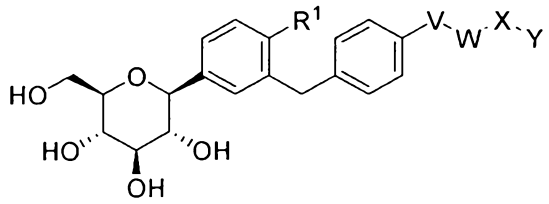
Em formas de realização preferidas, Z representa oxigênio, enxofre, ou metileno opcionalmente substituído com um a dois substituintes independentemente selecionados de halo, hidróxi, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6 e cicloalquilóxi C_3-C_6. Em formas de realização particularmente preferidas, Z representa metileno.

Em formas de realização preferidas, cada um de R^1, R^2 e R^3 representa hidrogênio, halo, hidróxi, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, alquilóxi C_1-C_6, ou ciano. Em formas de realização particularmente preferidas, cada um de R^1, R^2 e R^3 representa hidrogênio, halo ou alquila C_1-C_6. Em formas de realização mais particularmente preferidas, R^1 representa hidrogênio, halo ou alquila C_1-C_6 e R^2 e R^3 ambos representam hidrogênio.

Em formas de realização preferidas, cada um de R^4 e R^5 independentemente representa hidrogênio, halo, hidróxi, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, alquilóxi C_1-C_6, ou ciano. Em formas de realização particularmente preferidas, cada um de R^4 e R^5 independentemente representa hidrogênio, halo ou alquila C_1-C_6. Em formas de realização mais particularmente preferidas, R^4 e R^5 ambos representam hidrogênio.

Em formas de realização preferidas, cada um de R^6, R^7, R^8 e R^9 independentemente representa hidróxi, halo, alquila C_1-C_6, alquilóxi C_1-C_6, cicloalquilóxi (C_3-C_7), arilóxi ou cicloalquila (C_3-C_7)-alquilóxi (C_1-C_3), em que grupos ou porções alquila e cicloalquila podem ser parcial ou completamente fluorados. Em formas de realização particularmente preferidas, cada um de R^6, R^7, R^8 e R^9 representa hidróxi.

Como observado acima, a Fórmula IA representa ainda outras formas de realização preferidas:



IA

em que R^1 representa hidrogênio, halo ou alquila C_1-C_6; V representa oxigênio ou uma ligação simples; W representa alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, cicloalquileno C_3-C_{10}, ou (cicloalquileno C_3-C_{10})(alquileno C_1-C_6); X representa oxigênio, uma ligação simples, ou NR^a; e Y representa hidrogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, (alquilóxi C_1-C_4)alquila C_1-C_3, (Cicloalquilóxi C_3-C_{10})alquila C_1-C_3, (amino)alquila C_1-C_3, (alquilamino C_1-C_4)alquila C_1-C_3, (alquila C_1-C_6)carbonila, (alquenila C_2-C_6)carbonila, (alquinila C_2-C_6)carbonila, (alquila C_1-C_6)sulfonila, (alquenila C_2-C_6)sulfonila, ou (alquinila C_2-C_6)sulfonila, em que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila opcionalmente podem ser parcial ou completamente fluorados e podem ser mono- ou dissubstituídos por substituintes idênticos ou diferentes selecionados de cloro, hidróxi, alquila C_1-C_3, alcóxi C_1-C_3, e cicloalquila C_3-C_6, e em grupos ou porções cicloalquila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO_2 ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N.

Em um outro aspecto, a presente invenção inclui os compostos da fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas e/ou compostos isotopicamente rotulados destes, em que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um a três substituintes adequados como definido acima.

Em outros aspectos, a presente invenção fornece

intermediários e processos úteis para preparar os intermediários abaixo assim como os compostos da fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-drogas destes.

Tais processos são esboçados nos seguintes métodos preparativos gerais representados nos Esquemas I a III (FIGS. 1 a 3), com exemplos particulares mais detalhados sendo apresentados abaixo na seção experimental que descreve os exemplos de trabalho. Seguindo-se os métodos preparativos gerais debatidos abaixo, ou empregando variações ou métodos alternativos, os compostos da invenção podem ser facilmente preparados pelo uso de reações químicas e procedimentos conhecidos àqueles de habilidade na técnica. A menos que de outro modo especificado, as variáveis (por exemplo, grupos R) que denotam grupos nos métodos gerais descritos abaixo têm os significados como mais acima definido.

Aqueles de habilidade na técnica reconhecerão que os compostos da invenção com cada grupo funcional descrito são geralmente preparados usando variações leves dos métodos gerais listados abaixo. Dentro do escopo de cada método, grupos funcionais que são adequados para as condições de reação são usados. Grupos funcionais que poderiam interferir com certas reações são apresentados em formas protegidas onde necessário, e a remoção de tais grupos protetores é concluída em estágios apropriados por métodos bem conhecidos àqueles habilitados na técnica.

Em certos casos os compostos da invenção podem ser preparados a partir de outros compostos da invenção por elaboração, transformação, troca e semelhantes dos grupos funcionais presentes. Tal elaboração inclui, mas não é limitada a, hidrólise, redução, oxidação, alquilação, acilação, esterificação, amidação e desidratação. Tais transformações em alguns exemplos podem requerer o uso de grupos de proteção pelos métodos divulgados em T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis;* Wiley: Nova Iorque, (1999), e

incorporadas aqui por referência. Tais métodos seriam iniciados depois da síntese do composto desejado ou em um outro lugar na via sintética que estaria prontamente evidente a uma pessoa habilitada na técnica.

Em um outro aspecto, a presente invenção leva em consideração intermediários sintéticos úteis para preparar os compostos da fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-drogas destes, de acordo com os métodos preparativos gerais debatidos abaixo e outros processos conhecidos àqueles de habilidade na técnica.

Quando as seguintes abreviações e acrônimos são usados por toda a divulgação, eles têm os seguintes significados: AC_2O, anidrido acético; AcOEt, acetato de etila; AcOH, ácido acético; AIBN, azobis(isobutironitrila); $AlBR^3$, brometo de alumínio; $AlCl_3$, cloreto de alumínio; BBR^3, tribrometo de boro; $BF_3 \cdot Et_2O$, eterato de trifluoreto de boro; n-BuLi, n-butillítio; s-BuLi, s-butillítio; t-BuLi, t-butillítio; t-BuOK, terc-butóxido de potássio; $CaCl_2$, cloreto de cálcio; calc., calculado; CCl_4, tetracloreto de carbono; CD_3OD, metanol-d_4; $CDCl_3$, clorofórmio-d; CF_3SO_3H, ácido trifluorometanossulfônico; CH_2Cl_2, cloreto de metileno; CH_2I_2, iodeto de metileno; CH_3CN, acetonitrila; $(COCl)_2$, cloreto de oxalila; cod, 1,5-ciclo-octadieno; Cs_2CO_3, carbonato de césio; DAST, trifluoreto de (dietilamino)enxofre; DCM, diclorometano; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMEM, Meio de Eagle Modificado por Dulbecco; DMF, N,N-dimetilformamida; DMP, periodinano de Dess-Martin; DMSO, sulfóxido de dimetila; EA, acetato de etila; EDCI, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; eq, equivalentes; Et, etila; Et_3N, trietilamina; Et_3SiH, trietilsilano; Et_3SiO, trietilsililóxi; EtOAc, acetato de etila; EtOH, etanol; FBS, soro bovino fetal; $FSO_2CF_2CO_2H$, ácido 2,2-difluoro-2-(fluorossulfonil)acético; h, hora; H_2, gás hidrogênio; H_2SO_4, ácido sulfúrico; Hepes, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico; ^1H RMN, ressonância magnética nuclear protônica; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol;

HPLC, cromatografia líquida de alto desempenho; K_2CO_3, carbonato de potássio; K_2CrO_7, dicromato de potássio; $KN(TMS)_2$, bis(trimetilsilil)amida potássica; KOH, hidróxido de potássio; LC-ESI-MS, cromatografia líquida - ionização por eletropulverização - espectrometria de massa; LC-MS, cromatografia líquida - espectroscopia de massa; Lg, grupo de partida; $LiOH{\cdot}H_2O$, hidróxido de lítio monoidratado; Me, metila; MeCN, acetonitrila; MeOH, metanol; $MeSO_3H$, ácido metanossulfônico; Mg, magnésio; $MgCl_2$, cloreto de magnésio; min, minuto; MS ESI, espectroscopia de massa com ionização por eletropulverização; MsOH, ácido metanossulfônico; $NaBH_3CN$, cianoboroidreto de sódio; NaH, hidreto de sódio; $NaHCO_3$, bicarbonato de sódio; $NaHSO_3$, bissulfito de sódio; NaOAc, acetato de sódio; NaOH, hidróxido de sódio; Na_2SO_4, sulfato de sódio; NBS, N-bromossuccinimida; NCS, N-clorossuccinimida; NH_4Cl, cloreto de amônio; NIS, N-iodossuccinimida; O_3, ozônio; Pd/C, paládio em carbono; $PdCl_2$, cloreto de paládio (II); PE, éter de petróleo; Ph, fenila; Ph_3PCH_3I (ou Ph_3PMeI), iodeto de metiltrifenilfosfônio; $POCl_3$, oxicloreto de fósforo; PPh_3, trifenilfosfino; Rf, fator de retenção; $SnBu_3$, tributilestanho; $SOCl_2$, cloreto de tionila; TBAI, iodeto de tetrabutilamônio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetraidrofurano; TLC, cromatografia de camada fina; TMS, trimetilsilila; TMSCN, cianeto de trimetilsilila; Tris, trisidroximetilaminometano (ou 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol); TsCl, cloreto de toluenossulfonila; TsOH, ácido toluenossulfônico; $ZnEt_2$, dietil zinco.

Método de Síntese Geral do Esquema I

Compostos inventivos da fórmula 12 podem ser convenientemente preparados de acordo com as sequências de reação como mostrado no Esquema I (FIG. 1). Ácido 1, que pode ser comercialmente disponível ou preparado de acordo com métodos convencionais conhecidos àqueles de habilidade na técnica, é convertido a cloreto ácido 2 por um agente de acilação tal como cloreto de oxalila, $SOCl_2$, $POCl_3$ ou semelhantes. O

intermediário 2 é reagido com alcoxibenzeno 3 sob condições auxiliadas por ácido de Lewis, tal como $AlCl_3$ ou $AlBR^3$, para fornecer cetona 4. O grupo cetona do intermediário 4 é reduzido a metileno com um agente de redução tal como Et_3SiH na presença de um ácido de Lewis tal como $BF_3{\cdot}Et_2O$ ou TFA, e tratamento com ácido de Lewis tal como BBR^3 para fornecer fenol 5. O intermediário 6 pode ser obtido por ligação com o reagente eletrofílico Lg-W-X-Y, onde Lg denota um grupo de partida adequado, na presença de base tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaOH ou semelhantes.

Alternativamente, o ácido 1 pode ser convertido a amida Weinreb 7 por ligação com NHMe(OMe). O intermediário 4 depois pode ser obtido por tratamento de amida Weinreb 7 com o intermediário 8, que porta um reagente de ligação de metal tal como reagente de Grignard.

Alternativamente, o intermediário 6 também pode ser obtido por ligação da amida Weinreb 7 com o reagente de Grignard 9, seguido por redução do grupo cetona do produto 10 com Et_3SiH na presença de um ácido de Lewis tal como $BF_3{\cdot}Et_2O$ ou TFA.

O intermediário 6 é condensado com cetona 11 depois do tratamento com reagente de ativação, tal como n-BuLi ou t-BuOK, e depois reduzido com alquilsilano ou outro redutor na presença de ácido, tal como TFA, $MeSO_3H$ ou $BF_3{\cdot}Et_2O$, para gerar os compostos inventivos da fórmula 12.

Método de Síntese Geral do Esquema II

Os compostos inventivos da fórmula 12 também podem ser convenientemente preparados de acordo com uma sequência de reação como mostrado no Esquema II (FIG. 2). O grupo cetona do intermediário 4 é reduzido a metileno com um agente de redução tal como Et_3SiH na presença de um ácido de Lewis tal como $BF_3{\cdot}Et_2O$ ou TFA. O intermediário 13 é condensado com cetona 11 depois do tratamento com reagente de ativação, tal como n-BuLi ou t-BuOK, e depois reduzido com alquilsilano ou outro redutor

na presença de ácido, tal como TFA, $MeSO_3H$ ou $BF_3 \cdot Et_2O$, para fornecer o intermediário 14. O tratamento de 14 com um ácido de Lewis tal como BBR^3 fornece o fenol 15, e depois a ligação com o reagente eletrofílico Lg-W-X-Y na presença de base, tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaOH ou semelhantes, fornece os compostos inventivos da fórmula 12.

Método de Síntese Geral do Esquema III

Os compostos inventivos da fórmula 12 também podem ser preparados de acordo com uma sequência de reação como mostrado no Esquema III (FIG. 3). O tratamento do intermediário 16 com uma base tal como n-BuLi, s-BuLi ou t-BuLi, ou Mg em um solvente tal como THF par formar o reagente de Grignard, seguido pela adição ao intermediário 11 e tratamento do produto correspondente com ácido de Lewis tal como Et_3SiH fornece o intermediário 17. A halogenação de 17 com NCS, NBS ou NIS fornece o intermediário 18. A ligação de Stille de 9 com o intermediário 18 fornece os compostos inventivos da fórmula 12.

Composições Farmacêuticas e Métodos de Uso

A presente invenção fornece ainda uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto ou mistura de compostos da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga deste, em um carreador farmaceuticamente aceitável.

Um composto desta invenção pode ser incorporado em uma variedade de formulações para a administração terapêutica. Mais particularmente, um composto da presente invenção pode ser formulado em composições farmacêuticas, junto ou separadamente, por formulação com carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis apropriados, e pode ser formulado em preparações nas formas sólida, semi-sólida, líquida ou gasosa, tais como tabletes, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, drágeas, géis, pastas fluidas, unguentos, soluções, supositórios, injeções, medicamentos para inalação e aerossóis. Como tal, a administração de um composto da presente

invenção pode ser obtida em vários modos, incluindo administração oral, bucal, parenteral, intravenosa, intradérmica (por exemplo, subcutânea, intramuscular), transdérmica, etc. Além disso, o composto pode ser administrado em uma maneira local ao invés de sistêmica, por exemplo, em uma formulação de depósito ou liberação sustentada.

Formulações adequadas para o uso na presente invenção são encontradas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), que é por meio deste incorporado aqui por referência. As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser fabricadas em uma maneira que é conhecida àqueles de habilidade na técnica, isto é, por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágea, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou liofilização convencionais. Os seguintes métodos e excipientes são meramente exemplares e não são de nenhum modo limitantes.

Em uma forma de realização preferida, um composto da presente invenção é preparado para liberação em uma formulação de liberação sustentada, liberação controlada, liberação prolongada, liberação cronometrada ou liberação retardada, por exemplo, em matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários tipos de materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Formulações de liberação prolongada correntes incluem tabletes revestidos por película, sistemas de multiparticulado ou pelota, tecnologias de matriz usando materiais hidrofílicos ou lipofílicos e tabletes à base de cera com excipientes de formação de poro (ver, por exemplo, Huang, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003); Pearnchob, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003); Maggi, *et al. Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003); Khanvilkar, *et al., Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); e Schmidt, *et al., Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). Sistemas de liberação sustentada, dependendo de seu projeto,

podem liberar os compostos no decorrer de horas ou dias, por exemplo, durante 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas ou mais. Usualmente, formulações de liberação sustentada podem ser preparadas usando polímeros que ocorrem naturalmente ou sintéticos, por exemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, tais como polivinil pirrolidona (PVP); polímeros hidrofílicos de carboxivinila; hidrocolóides hidrofóbicos e/ou hidrofílicos, tais como metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, e hidroxipropilmetilcelulose; e carboxipolimetileno.

As formulações de liberação sustentada ou prolongada também podem ser preparadas usando ingredientes naturais, tais como minerais, incluindo dióxido de titânio, dióxido de silício, óxido de zinco, e argila (ver, Patente U.S. 6.638.521, aqui incorporada por referência). Formulações de liberação prolongada exemplificadas que podem ser usadas na liberação de um composto da presente invenção incluem aquelas descritas nas Patentes U.S. N^{os} 6.635.680; 6.624.200; 6.613.361; 6.613.358. 6.596.308; 6.589.563; 6.562.375; 6.548.084; 6.541.020; 6.537.579; 6.528.080 e 6.524.621, cada uma das quais é por meio deste incorporada aqui por referência. Formulações de liberação controlada de interesse particular incluem aquelas descritas nas Patentes U.S. N^{os} 6.607.751; 6.599.529; 6.569.463; 6.565.883; 6.482.440; 6.403.597; 6.319.919; 6.150.354; 6.080.736; 5.672.356; 5.472.704; 5.445.829; 5.312.817 e 5.296.483, cada uma das quais é por meio deste incorporada aqui por referência. Aqueles habilitados na técnica facilmente reconhecerão outras formulações de liberação sustentada aplicáveis.

Para a administração oral, um composto da presente invenção pode ser formulado facilmente combinando-se com carreadores farmaceuticamente aceitáveis que são bem conhecidos na técnica. Tais carreadores permitem que os compostos sejam formulados como tabletes, pílulas, drágeas, cápsulas, emulsões, suspensões lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e semelhantes, para a

ingestão oral por um paciente a ser tratado. Preparações farmacêuticas para o uso oral podem ser obtidas misturando-se os compostos com um excipiente sólido, opcionalmente moendo uma mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, depois de adicionar auxiliares adequados, se desejado, para obter tabletes ou núcleos de drágeas. Excipientes adequados são, em particular, enchedores tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como uma polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um sal deste tal como alginato de sódio.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de liberação controlada fabricadas de gelatina, assim como cápsulas seladas, moles fabricadas de gelatina e um plasticizador, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de liberação controlada podem conter os ingredientes ativos em mistura com o enchedor tal como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou colocados em suspensão em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, estabilizadores podem ser adicionados. Todas as formulações para a administração oral deveriam estar em dosagens adequadas para tal administração.

Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas, que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente.

Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos tabletes ou revestimentos de drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Os compostos podem ser formulados para a administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção de bolo ou infusão contínua. Para injeção, o composto pode ser formulado em preparações dissolvendo-os, colocando-os em suspensão ou emulsificando-os em um solvente aquoso ou não aquoso, tal como óleos vegetais ou outros óleos similares, glicerídeos de ácido alifático sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores ou propileno glicol; e se desejado, com aditivos convencionais tais como solubilizadores, agentes isotônicos, agentes de suspensão, agentes de emulsificação, estabilizadores e conservantes. Preferivelmente, um composto da invenção pode ser formulado em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis tais como tampão de solução de Hanks, solução de Ringer, ou solução salina fisiológica. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de dose múltipla, com um conservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes formuladores tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão.

Formulações farmacêuticas para a administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões para injeção oleosas apropriadas. Solventes lipofílicos ou veículos adequados incluem óleos graxos tais como óleo de gergelim, ou ésteres de ácido graxo sintético, tais como oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomas. Suspensões para injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão também pode conter

estabilizadores adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para levar em consideração a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril livre de pirógeno, antes do uso.

A administração sistêmica também pode ser por meios transmucosos ou transdérmicos. Para a administração transmucosa ou transdérmica, penetrantes apropriados à barreira a ser permeada são usados na formulação. Para a administração tópica, os agentes são formulados em unguentos, cremes, pomadas, pós e géis. Em uma forma de realização, o agente de liberação transdérmica pode ser DMSO. Sistemas de liberação transdérmica podem incluir, por exemplo, emplastros. Para a administração transmucosa, penetrantes apropriados à barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica. Formulações de liberação transdérmica exemplificadas que podem encontrar uso na presente invenção incluem aquelas descritas nas Patentes U.S. N^{os} 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 e 6.310.177, cada uma das quais são por meio deste incorporada aqui por referência.

Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes ou pastilhas expectorantes formulados na maneira convencional.

Além das formulações descritas previamente, um composto da presente invenção também pode ser formulado como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo subcutânea ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon, ou como derivados

moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

As composições farmacêuticas também podem compreender carreadores ou excipientes de fase sólida ou em gel adequados. Exemplos de tais carreadores ou excipientes incluem mas não são limitados a carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina, e polímeros tais como polietileno glicóis.

Composições farmacêuticas adequadas para o uso na presente invenção incluem composições em que os ingredientes ativos são contidos em uma quantidade terapeuticamente eficaz. A presente invenção também considera composições farmacêuticas compreendendo os compostos da fórmula I em mistura com uma quantidade eficaz de outros agentes terapêuticos como parceiros de combinação, particularmente aqueles usados para tratar doenças e condições que podem ser afetadas por inibição de SGLT, tais como agentes anti-diabéticos, agentes de redução de lipídeo/modulação de lipídeo, agentes para tratar complicações diabéticas, agentes anti-obesidade, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-hiperuricêmicos, e agentes para tratar insuficiência cardíaca crônica, aterosclerose ou distúrbios relacionados. Uma quantidade eficaz do composto e/ou parceiro de combinação, naturalmente, será dependente do paciente que é tratado, da severidade da aflição e do modo de administração. A determinação de uma quantidade eficaz está bem dentro da capacidade daqueles habilitados na técnica, especialmente à luz da divulgação detalhada fornecida aqui. Geralmente, uma quantidade eficaz ou efetiva de um composto é determinada primeiro administrando-se uma dose baixa ou quantidade pequena, e depois de forma crescente aumentando a dose ou dosagens administradas até que um efeito terapêutico desejado seja observado no paciente tratado, com efeitos colaterais mínimos ou não tóxicos. Os métodos aplicáveis para determinar um programa de dose e dosagem apropriado para a administração da presente invenção são descritos, por exemplo, em *Goodman and Gilman's The*

Pharmacological Basis of Therapeutics, 11ª Ed., Brunton, Lazo e Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), e em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 21ª Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), ambos dos quais são por meio deste incorporados aqui por referência.

A presente invenção fornece ainda métodos de usar os compostos da fórmula I para a prevenção e tratamento de doença. Em uma forma de realização a invenção fornece um método para tratar diabete melito tipo 1 e tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas (tais como retinopatia, nefropatia, neuropatia, úlceras, micro- e macroangiopatias, gota e pé diabético), resistência à insulina, síndrome metabólica (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensão, hiperuricemia, obesidade, edema, dislipidemia, insuficiência cardíaca crônica, aterosclerose e doenças relacionadas, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou mistura de compostos da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga deste, a um paciente em necessidade deste. Em uma outra forma de realização a invenção fornece um método de usar um composto ou mistura de compostos da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga deste, para a preparação de um medicamento para tratar diabete melito tipo 1 e tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, hipertensão, hiperuricemia, obesidade, edema, dislipidemia, insuficiência cardíaca crônica, aterosclerose e doenças relacionadas.

A presente invenção também considera o uso dos compostos da fórmula I, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou pró-drogas destes, em combinação com outros agentes terapêuticos, particularmente aqueles usados para tratar as doenças e condições mencionadas acima, tais como agentes anti-diabéticos, agentes de redução de lipídeo/modulação de lipídeo, agentes para tratar complicações diabéticas, agentes anti-obesidade, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-hiperuricêmicos, e agentes para tratar insuficiência

cardíaca crônica, aterosclerose ou distúrbios relacionados. Aqueles habilitados na técnica avaliarão que outros agentes terapêuticos debatidos abaixo podem ter usos terapêuticos múltiplos e a listagem de um agente em uma categoria particular não deveria ser interpretada para limitar de nenhum modo sua utilidade na terapia de combinação com compostos da presente invenção.

Exemplos de agentes anti-diabéticos adequados para o uso em combinação com compostos da presente invenção incluem insulina e miméticos de insulina, sulfoniluréias (tais como acetoexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepide, gliburida, gliclopiramida, tolazamida, tolciclamida, tolbutamida e semelhantes), realçadores da secreção de insulina (tais como JTT-608, glibuzol e semelhantes), biguanidas (tais como metformina, buformina, fenformina e semelhantes), combinações de sulfoniluréia/biguanida (tais como gliburida/metformina e semelhantes), meglitinidas (tais como repaglinida, nateglinida, mitiglinida e semelhantes), tiazolidinodionas (tais como rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, darglitazona, CLX-0921 e semelhantes), combinações de tiazolidinodiona/biguanida (tais como pioglitazona/metformina e semelhantes), oxadiazolidinodionas (tais como YM440 e semelhantes), agonistas de (PPAR)-gama do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (tais como farglitazar, metaglidasen, MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 e semelhantes), agonistas duplos de PPAR-alfa/gama (tais como muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, JTT-501, GW-409544, GW-501516 e semelhantes), pan-agonistas de PPAR-alfa/gama/delta (tais como PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 e semelhantes), agonistas do receptor de retinóide X (tais como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, bexaroteno e semelhantes), inibidores de alfa-glicosidase (tais como acarbose,

miglitol e semelhantes), estimulantes de tirosina cinase do receptor de insulina (tais como TER-17411, L-783281, KRX-613 e semelhantes), inibidores de tripeptidil peptidase II (tais como UCL-1397 e semelhantes), inibidores de dipeptidil peptidase IV (tais como sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC_8200, compostos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 6.869.947; 6.727.261; 6.710.040; 6.432.969; 6.172.081; 6.011.155 e semelhantes), inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (tais como KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, compostos descritos em Vats, R.K., *et al.*, *Current Science,* Vol. 88, N^{o} 2, 25 de Janeiro de 2005, pp. 241-249, e semelhantes), inibidores de glicogênio fosforilase (tais como NN-4201, CP-368296 e semelhantes), inibidores de glicose-6-fosfatase, inibidores de frutose 1,6-bisfosfatase (tais como CS-917, MB05032 e semelhantes), inibidores de piruvato desidrogenase (tais como AZD-7545 e semelhantes), derivados de imidazolina (tais como BL11282 e semelhantes), inibidores de gliconeogênese hepática (tais como FR-225659 e semelhantes), D-quiroinositol, inibidores de glicogênio sintase cinase-3 (tais como compostos descritos em Vats, R.K., *et al.*, *Current Science,* Vol. 88, N^{o} 2, 25 de Janeiro de 2005, pp. 241-249, e semelhantes), miméticos de incretina (tais como exenatide e semelhantes), antagonistas do receptor de glucagon (tais como BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 e semelhantes), peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1), análogos de GLP-1 (tais como liraglutide, CJC-1131, AVE-0100 e semelhantes), agonistas do receptor de GLP-1 (tais como AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 e semelhantes), amilina, análogos e agonistas de amilina (tais como pranlintide e semelhantes), inibidores da proteína de ligação de ácido graxo (aP2) (tais como os compostos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 6.984.645; 6.919.323; 6.670.380; 6.649.622; 6.548.529 e semelhantes), agonistas do receptor beta-3 adrenérgico (tais como solabegron, CL-316243, L-771047, FR-149175 e

semelhantes), e outros realçadores de sensibilidade à insulina (tais como reglixane, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 e semelhantes).

Exemplos de agentes para tratar complicações diabéticas adequados para o uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores de aldose redutase (tais como epalrestat, imirestat, tolrestat, minalrestat, ponalrestat, zopolrestat, fidarestat, gamolenato de ascorbila, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, risarestat, zenarestat, metosorbinila, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat, sorbinila e semelhantes), inibidores da formação de produtos finais de glicação avançada (AGE) (tais como piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedina e semelhantes), quebradores de AGE (tais como ALT-711 e semelhantes), sulodexide, 5-hidróxi-1-metilidantoína, fator I de crescimento semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaqueta, análogos do fator de crescimento derivado de plaqueta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento nervoso, uridina, inibidores de proteína cinase C (tais como ruboxistaurina, midostaurina e semelhantes), antagonistas do canal de sódio (tais como mexiletina, oxcarbazepina e semelhantes), inibidores do fator-capaB nuclear (NF-kappaB) (tais como dexlipotam e semelhantes), inibidores de peroxidase lipídica (tais como tirilazad mesilato e semelhantes), inibidores de dipeptidase ácida ligada a alfa N-acetilada (tais como GPI-5232, GPI-5693 e semelhantes), e derivados de carnitina (tais como carnitina, levacecamina, levocarnitina, ST-261 e semelhantes).

Exemplos de agentes anti-hiperuricêmicos adequados para o uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores da síntese do ácido úrico (tais como alopurinol, oxipurinol e semelhantes),

agentes uricosúricos (tais como probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona e semelhantes) e alcalinizadores urinários (tais como hidrogeno carbonato de sódio, citrato de potássio, citrato de sódio e semelhantes).

Exemplos de agentes de redução de lipídeo/modulação de lipídeo adequados para o uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores da hidroximetilglutarila coenzima A redutase (tais como acitemato, atorvastatina, bervastatina, carvastatina, cerivastatina, colestolone, crilvastatina, dalvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, nisvastatina, pitavastatina, pravastatina, ritonavir, rosuvastatina, saquinavir, simvastatina, visastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, compostos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 5.753.675; 5.691.322; 5.506.219; 4.686.237; 4.647.576; 4.613.610; 4.499.289 e semelhantes), derivados do ácido fíbrico (tais como genfibrozil, fenofibrate, bezafibrato, beclobrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, sinfibrato, teofibrato, AHL-157 e semelhantes), agonistas de PPAR-alfa (tais como GlaxoSmithKline 590735 e semelhantes), agonistas de PPAR-delta (tais como GlaxoSmithKline 501516 e semelhantes), inibidores de acil-coenzima A:colesterol aciltransferase (tais como avasimibe, eflucimibe, eldacimibe, lecimibide, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C_1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C_8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447$C_8$8, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 e semelhantes), probucol, agonistas do receptor do hormônio da tireóide (tais como liotironina, levotiroxina, KB-2611, GC-1 e semelhantes), inibidores da absorção do colesterol (tais como ezetimibe, SCH48461 e semelhantes), inibidores de fosfolipase A2 associados à lipoproteína (tais como rilapladib, darapladib e semelhantes), inibidores de

proteína de transferência de triglicerídeo microssômico (tais como CP-346086, BMS-201038, compostos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 5.595.872; 5.739.135; 5.712.279; 5.760.246; 5.827.875; 5.885.983; 5.962.440; 6.197.798; 6.617.325; 6.821.967; 6.878.707 e semelhantes), ativadores do receptor de lipoproteína de densidade baixa (tais como LY295427, MD-700 e semelhantes), inibidores de lipoxigenase (tais como os compostos descritos em WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144 e semelhantes), inibidores de camitina palmitoil-transferase (tais como etomoxir e semelhantes), inibidores de esqualeno sintase (tais como YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, compostos descritos nas Patentes U.S. N^{os} 5.712.396; 4.924.024; 4.871.721 e semelhantes), derivados do ácido nicotínico (tais como acipimox, ácido nicotínico, ricotinamida, nicomol, niceritrol, nicorandil e semelhantes), sequestrantes do ácido biliar (tais como colestipol, colestiramina, colestilan, colesevelam, GT-102-279 e semelhantes), inibidores do cotransportador de sódio/ácido biliar (tais como 264W94, S-8921, SD-5613 e semelhantes), e inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (tais como torcetrapib, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 e semelhantes).

Exemplos de agentes anti-obesidade adequados para o uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (tais como sibutramina, milnacipran, mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina e semelhantes), inibidores da recaptação de norepinefrina-dopamina (tais como radafaxina, bupropion, aminaptina e semelhantes), inibidores da recaptação de serotonina seletivos (tais como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e semelhantes), inibidores da recaptação de norepinefrina seletivos (tais como reboxetina, atomoxetina e semelhantes), estimulantes da liberação de norepinefrina (tais como rolipram, YM-992 e semelhantes), anorexiantes (tais como anfetamina, metanfetamina,

dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropion, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fenilpropanolamina e semelhantes), agonistas de dopamina (tais como ER-230, doprexin, mesilato de bromocriptina e semelhantes), antagonistas de H_3-histamina (tais como impentamina, tioperamida, ciproxifan, clobenpropit, GT-2331, GT-2394, A-331440, e semelhantes), agonistas do receptor de 5-HT2c (tais como, 1-(m-clorofenil)piperazina (m-CPP), mirtazapina, APD-356 (lorcaserina), SCA-136 (vabicaserina), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 e semelhantes (ver, por exemplo, Nilsson BM, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034)), agonistas do receptor beta-3 adrenérgico (tais como L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 e semelhantes), agonistas de colecistocinina (tais como SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823, e semelhantes), combinações de anti-depressivo/inibidor de acetilcolinesterase (tais como venlafaxina/rivastigmina, sertralina/galantamina e semelhantes), inibidores de lipase (tais como orlistat, ATL-962 e semelhantes), agentes anti-epilépticos (tais como topiramato, zonisamida e semelhantes), leptina, análogos de leptina e agonistas do receptor de leptina (tais como LY-355101 e semelhantes), antagonistas e moduladores do receptor de neuropeptídeo Y (NPY) (tais como SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 e semelhantes), fator neurotrófico ciliar (tal como Axokine e semelhantes), agonistas do

receptor-beta do hormônio da tireóide (tal como KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 e semelhantes), antagonistas do receptor de canabinóide CB1 (tais como rimonabant, SR[1]47778, SLV 319 e semelhantes (ver, por exemplo, Antel J *et al.*, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016)), antagonistas do receptor de hormônio de concentração de melanina (tais como GlaxoSmithKline 803430X, GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 e semelhantes (ver, por exemplo, Handlon AL e Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022)), agonistas do receptor de melanocortin-4 (incluindo PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 e semelhantes (ver, por exemplo, Nargund RP *et al.*, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043)), antagonistas do receptor muscarínico seletivo M_1 (tais como telenzepina, pirenzepina e semelhantes), antagonistas do receptor opióide (tais como naltrexona, metilnaltrexona, nalmefeno, naloxona, alvimopan, norbinaltorfimina, nalorfina e semelhantes), e combinações destes.

Exemplos de agentes anti-hipertensivos e agentes para tratar insuficiência cardíaca crônica, aterosclerose ou doenças relacionadas adequadas para o uso em combinação com compostos da presente invenção incluem bimoclomol, inibidores da enzima de conversão de angiotensina (tais como captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril e semelhantes), inibidores de endopeptidase neutros (tais como tiorfan, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril e semelhantes), antagonistas do receptor de angiotensina II (tais como candesartan cilexetila, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomila, telmisartan, valsartan, tasosartan, enoltasosartan e semelhantes), inibidores da enzima de conversão de endotelina (tais como CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 e semelhantes), antagonistas do receptor de endotelina (tais como tracleer, sitaxsentan, ambrisentan, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-

0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bosentan, tezosentan, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentan, BMS-207940 e semelhantes), agentes diuréticos (tais como hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, triclormetiazida, indapamida, metolazona, furosemida, bumetanida, torsemida, clortalidona, metolazona, ciclopentiazida, hidroflumetiazida, tripamida, mefruside, benzilidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, meticrano, canrenoato de potássio, espironolactona, triantereno, aminofilina, cicletanina, LLU-alfa, PNU-80873A, isosorbida, D-manitol, D-sorbitol, frutose, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan e semelhantes), antagonistas do canal de cálcio (tais como amlodipina, bepridila, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipen, nimodipina, verapamil, S-verapamil, aranidipina, efonidipina, barnidipina, benidipina, manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, pranidipina, lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, vatanidipina, lemildipina, diltiazem, clentiazem, fasudila, bepridil, gallopamil e semelhantes), agentes anti-hipertensivos vasodilatadores (tais como indapamida, todralazina, hidralazina, cadralazina, budralazina e semelhantes), beta bloqueadores (tais como acebutolol, bisoprolol, esmolol, propanolol, atenolol, labetalol, carvedilol, metoprolol e semelhantes), agentes de bloqueio simpático (tais como amosulalol, terazosin, bunazosin, prazosin, doxazosin, propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, nipradilol, celiprolol, nebivolol, betaxolol, pindolol, tertatolol, bevantolol, timolol, carteolol, bisoprolol, bopindolol, nipradilol, penbutolol, acebutolol, tilisolol, nadolol, urapidil, indoramin e semelhantes), agonistas do alfa-2-adrenoceptor (tais como clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, guanfacina, moxonidina, lofexidina, talipexol e semelhantes), agentes anti-hipertensivos que agem centralmente (tais como reserpina e

semelhantes), inibidores de agregação de trombócito (tais como warfarina, dicumarol, fenprocoumon, acenocoumarol, anisindiona, fenindiona, ximelagatran e semelhantes), e agentes anti-plaquetas (tais como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etila, sarpogrelato, dilazep, trapidila, beraprost e semelhantes).

Além disso, em um outro aspecto, a invenção leva em consideração uma composição farmacêutica compreendendo quantidades eficazes de um composto ou mistura de compostos da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga deste, e pelo menos um membro selecionado do grupo de agentes terapêuticos listados acima como parceiros de combinação, em um carreador farmaceuticamente aceitável.

O tratamento da presente invenção pode ser administrado profilaticamente para prevenir ou retardar o início ou progressão de uma doença ou condição (tal como hiperglicemia), ou terapeuticamente para obter um efeito desejado (tal como um nível desejado de glicose sérica) durante um período de tempo sustentado.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um paciente, por exemplo, um paciente humano, um animal doméstico tal como um gato ou um cachorro, independentemente ou juntamente com um parceiro de combinação, na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou pró-drogas, ou na forma de uma composição farmacêutica onde os compostos e/ou parceiros de combinação são misturados com carreadores ou excipiente(s) adequados em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Consequentemente, um composto ou mistura de compostos da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga destes, e um agente ativo adicional a ser combinado com estes, podem estar presentes em uma formulação única, por exemplo uma cápsula ou tablete, ou em duas formulações separadas, que podem ser as mesmas ou diferentes, por exemplo, na forma de um kit compreendendo números selecionados de doses de cada

agente.

A dosagem apropriada do composto variará de acordo com a via escolhida de administração e formulação da composição, entre outros fatores, tais como resposta do paciente. A dosagem pode ser aumentada ou diminuída com o passar do tempo, conforme requerido por um paciente individual. Um paciente inicialmente pode ser fornecido com uma dose baixa, que é depois aumentada a uma dosagem eficaz tolerável ao paciente. Tipicamente, uma dosagem útil para adultos pode ser de 1 a 2000 mg, preferivelmente 1 a 200 mg, quando administrada por via oral, e de 0,1 a 100 mg, preferivelmente 1 a 30 mg, quando administrada por via intravenosa, em cada caso administrada de 1 a 4 vezes por dia. Quando um composto da invenção é administrado em combinação com um outro agente terapêutico, uma dosagem útil do parceiro de combinação pode ser de 20 % a 100 % da dose normalmente recomendada.

A quantidade e intervalo de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos dos compostos ativos que são suficientes para manter o efeito terapêutico. Preferivelmente, níveis séricos terapeuticamente eficazes serão obtidos administrando-se doses diárias únicas, mas programas de dose diária múltiplas eficazes são incluídos na invenção. Em casos de administração local ou captação seletiva, a concentração local eficaz do medicamento pode não estar relacionada à concentração plasmática. Uma pessoa tendo habilidade na técnica será capaz de otimizar dosagens locais terapeuticamente eficazes sem experimentação indevida.

Todas as publicações e pedidos de patente citados neste relatório descritivo são aqui incorporados por referência como se cada publicação ou pedido de patente individual fossem específica e individualmente indicados a serem incorporados por referência. Qualquer conflito entre qualquer referência citada aqui e o ensinamento deste relatório

descritivo deve ser resolvido em favor do último. Similarmente, qualquer conflito entre uma definição reconhecida na técnica de uma palavra ou frase e uma definição da palavra ou frase como fornecido neste relatório descritivo deve ser resolvida em favor do último. Embora a invenção precedente tenha sido descrita em algum detalhe por via de ilustração e exemplo para propósitos de clareza de entendimento, estará prontamente evidente àqueles de habilidade comum na técnica à luz dos ensinamentos desta invenção que certas mudanças e modificações podem ser feitas à esta sem divergir do espírito ou escopo das reivindicações anexas. A invenção será descrita em maior detalhe por via dos exemplos específicos.

Exemplos

Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos ilustrativos, e não são intencionados a limitar a invenção de nenhum modo. Aqueles de habilidade na técnica facilmente reconhecerão uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser mudados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados.

Os nomes dos compostos mostrados nos seguintes exemplos foram derivados das estruturas mostradas usando o algoritmo CambridgeSoft Struct=Name como implementado em ChemDraw Ultra versão 10.0. A menos que de outro modo indicado, as estruturas de compostos sintetizados nos exemplos abaixo foram confirmadas usando os seguintes procedimentos:

(1) Cromatografia gasosa - espectros de massa com ionização por eletropulverização (MS ESI) foram obtidos com um espectrômetro de massa Agilent 5973N equipado com uma cromatografia gasosa Agilent 6890 com uma coluna HP-5 MS (revestimento de 0,25 μm; 30 m x 0,25 mm). A fonte de íon foi mantida a 230° C e os espectros foram varridos de 25 a 500 amu a 3,09 s per varredura.

(2) Cromatografia líquida de alta pressão - espectros de massa (LC-MS) foram obtidos usando HPLC Finnigan Surveyor equipada com uma

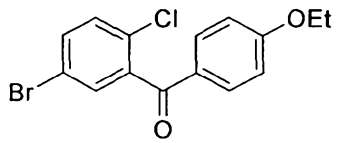
bomba quaternária, um detector de comprimento de onda variável ajustado a 254 nm, uma coluna XB-$C_1$8 (4,6 x 50 mm, 5 μm), e um espectrômetro de massa de captura de íon Finnigan LCQ com ionização por eletropulverização. Os espectros foram varridos de 80 a 2000 amu usando um tempo de íon variável de acordo com o número de íons na fonte. Os eluentes foram B: acetonitrila e D: água. A eluição por gradiente de 10 % a 90 % de B em 8 min em uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min é usada com uma contenção final a 90 % de B de 7 min. O tempo da rodada total é de 15 min.

(3) A espectroscopia de RMN unidimensional de rotina foi realizada em espectrômetros de 400 M Hz ou 300 M Hz Varian Mercury-Plus. As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados obtidos da Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., e transferidos a tubos de 5 mm ID RMN. Os espectros foram adquiridos a 293 K. As substituições químicas foram registradas na escala de ppm e foram referenciadas aos sinais de solvente apropriados, tais como 2,49 ppm para DMSO-d6, 1,93 ppm para CD_3CN, 3,30 ppm para CD_3OD, 5,32 ppm para CD_2Cl_2 e 7,26 ppm para $CDCl_3$ para espectros de ^1H.

Exemplo 1

A síntese do intermediário chave D é esboçada na FIG. 4, com os detalhes das etapas individuais dados abaixo.

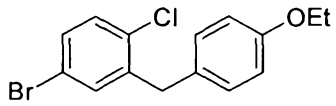
Preparação de (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona (Intermediário A)



À solução agitada de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico (30 g, 0,127 mol) e cloreto de oxalila (16,2 g, 0,127 mol) em diclorometano (200 mL) foi adicionado DMF (0,5 mL) às gotas. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois evaporada para obter o produto bruto, que foi usado durante a etapa seguinte sem purificação adicional. O

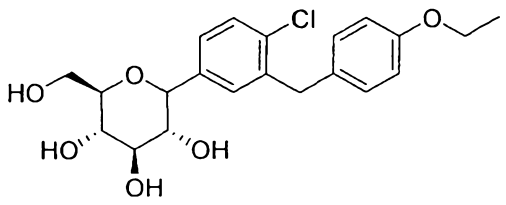
produto bruto foi dissolvido em diclorometano (200 mL), a solução amarela foi resfriada até -5° C, e etoxibenzeno (fenetol) (15,5 g, 0,127 mmol) foi adicionado. Depois $AlCl_3$ (17,8 g, 0,134 mmol) foi adicionado às porções durante 30 min. Depois que a mistura foi agitada a 4° C durante 1 h, TLC mostrou que nenhum material de partida permaneceu. A reação foi extinta vertendo-se a mistura em gelo, e a suspensão foi extraída 2 X com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados 2 X com HCl 1 N, 2 X com NaOH 1 N, 1 X com H_2O e 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A remoção dos voláteis e a recristalização do etanol absoluto forneceram o intermediário A (25 g, rendimento de 58 %).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibenzil)benzeno (Intermediário B)



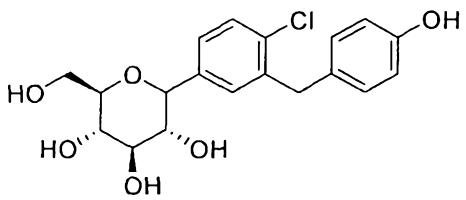
A uma solução agitada de Et_3SiH (6,8 g, 0,058 mol) e (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona (intermediário A) (10 g, 0,029 mol) em TFA (100 mL) foi adicionado CF_3SO_3H (0,1 mL). Dentro de minutos a temperatura aumentou, fazendo com que a solução refluxasse violentamente. Depois do esfriamento lento até a temperatura ambiente, a mistura foi aquecida ao refluxo até que TLC (PE:EA = 20:1) mostrou que nenhum material de partida permaneceu. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo foi extraído com acetato de etila, e a camada orgânica foi separada e lavada com água, Na_2CO_3 aquoso, e salmoura, e seca em Na_2SO_4. Evaporação e destilação sob pressão reduzida foram realizadas para eliminar Et_3SiO. A recristalização do resíduo de etanol absoluto forneceu o intermediário B (4,7 g, rendimento de 50 %).

Preparação de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil) fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário C)



A uma solução agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibenzil)benzeno (intermediário B) (8 g, 24 mmol) em 30 mL de THF seco:tolueno (1:2) sob Ar foi adicionado n-BuLi (2,5 M, 0,7 mL) às gotas a -78° C. Depois de agitar durante um adicional de 30 min, a solução foi transferida para uma solução agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (também chamada (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona) (0,28 g, 0,60 mmol) em 30 mL de tolueno. A solução foi agitada durante 1 h a -78° C antes de extinguir por adição de 50 mL de metanol contendo $MeSO_3H$ (1,5 mL, 24 mmol). A mistura foi agitada durante a noite, depois extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca em Na_2SO_4. Depois da concentração, o resíduo foi dissolvido em tolueno quente (50° C) (20 mL). A solução resultante foi vertida em 100 mL de hexano agitado. O precipitado foi coletado por filtração e concentrado para fornecer o intermediário bruto, que foi usado sem purificação adicional. O intermediário bruto (6 g, 13,6 mmol) foi dissolvido em 40 mL de DCM:MeCN (1:1) e Et_3SiH (4,4 mL, 27,3 mmol) foi adicionado, seguido por adição de $BF_3{\cdot}Et_2O$ (2,0 mL, 20,5 mmol) em uma taxa para garantir que a temperatura permanecesse abaixo de 0° C. A solução agitada foi deixada aquecer até 0° C durante 5 h. Quando TLC mostrou que ela foi concluída, a reação foi extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso saturado. A mistura foi removida e o resíduo foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca em Na_2SO_4. O produto foi concentrado para fornecer o intermediário C, que foi usado sem purificação adicional.

Preparação de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil) fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário D)



A uma solução agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário C) (2 g, 5,9 mmol) em diclorometano foi adicionado BBR^3 (14,6 mL, 1 M) às gotas a -78° C. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi deixada aquecer até 0° C e mantida nesta temperatura durante 2 h. Quando LC-MS mostrou que nenhum material de partida permaneceu, a mistura foi esfriada até -78° C novamente, e extinta com água. Quando a temperatura foi estabilizada, solução de $NaHCO_3$ saturada foi adicionada. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ e salmoura, seca em Na_2SO_4, evaporada e purificada para obter o intermediário D (0,7 g).

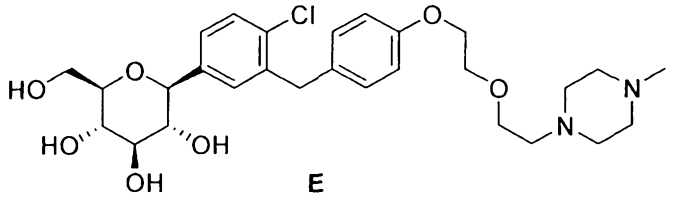
Além disso, para o uso na síntese de certos compostos da invenção, o isômero 2S (intermediário D1) e o isômero 2R (intermediário D2) do intermediário D foram separados por LC-MS preparativa. Intermediário D1: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,30 (m, 3H), 6,97 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,56 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,91 ~ 4,02 (m, 5H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H). Intermediário D2: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,29 ~ 7,33(m, 3H), 7,00 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 6,70 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 3,96 ~ 4,02 (m, 4H), 3,93 ~ 3,95 (m, 1H), 3,81 ~ 3,85 (m, 1H), 3,64 ~ 3,69 (m, 1H).

Exemplo 2

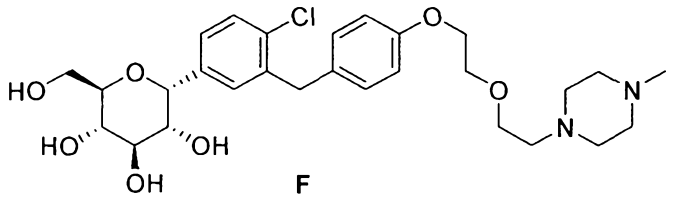
A síntese dos compostos E e F dentro da invenção é esboçada na FIG. 5, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-(4-metil-piperazin-1-il)etóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto E) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-(4-

metilpiperazin-1-il)etóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto F)



E



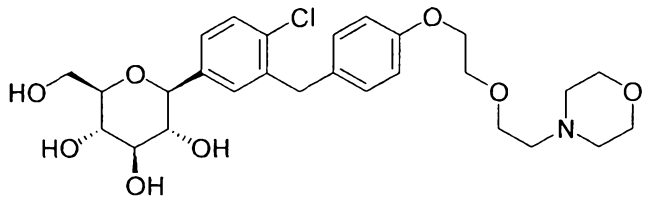
F

A uma solução de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (50 mg, 0,13 mmol) em DMF (3,0 mL) foram adicionados 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano (91 mg, 0,39 mmol), Cs_2CO_3 (127 mg, 0,39 mmol) e 1-metilpiperazino (66 mg, 0,66 mmol). Depois de ser vigorosamente agitada em uma temperatura externa de 80° C durante a noite, a solução foi purificada por HPLC preparativa para fornecer os compostos E (35 mg) e F (12 mg) como óleo amarelo. Composto E: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,12 - 4,03 (m, 5H), 3,89 - 3,67 (m, 3H), 3,45 - 3,38 (m, 3H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,95 - 2,67 (m, 10H), 2,61 (s, 3H); MS ESI (m/z): 551 $(M + H)^+$, calc. 550. Composto F: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,34 - 7,29 (m, 3H), 7,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,18 - 3,93 (m, 7H), 3,82 - 3,73 (m, 5H), 2,91 - 2,82 (m, 9H); 2,63 (s, 3H).

Exemplo 3

A síntese do composto G dentro da invenção é esboçada na FIG. 6, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-morfolinoetóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto G)

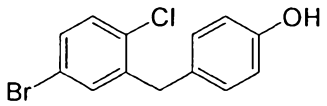


A uma solução de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (50 mg, 0,13 mmol) em DMF (3,0 mL) foram adicionados 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano (91 mg, 0,39 mmol), Cs_2CO_3 (127 mg, 0,39 mmol) e morfolina (68 mg, 0,79 mmol). Depois de ser vigorosamente agitada em uma temperatura externa de 80° C durante a noite, a solução foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto G (35 mg). ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,60 - 7,40 (m, 3H), 7,12 - 7,09 (m, 2H), 6,85 (d , 2H, J = 8,4 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 4,24 - 4,11 (m, 4H), 4,09 - 3,90 (m, 4H), 3,83 - 3,78 (m, 9H), 3,72 - 3,70 (m, 4H), 3,65 - 3,64 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 5H); MS ESI (m/z) 538 $(M + H)^+$, calc. 537.

Exemplo 4

A síntese dos compostos K e L dentro da invenção é esboçada na FIG. 7, com os detalhes dados abaixo.

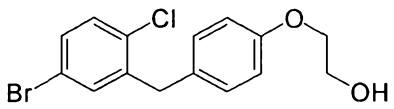
Preparação de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenol (Intermediário H)



A uma solução agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibenzil)benzeno (intermediário B) (3,0 g, 9,3 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado BBR^3 (1M em diclorometano, 18,5 mL, 18,5 mmol) sob a temperatura de -78° C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, e a reação foi monitorada usando TLC (PE:EA = 10:1). Quando TLC mostrou que a reação foi concluída, a mistura foi vertida em gelo e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada, água, e salmoura, seca em Na_2SO_4, e evaporada sob

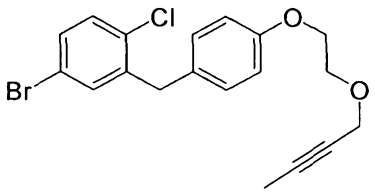
pressão reduzida para obter o intermediário H (2,75 g, rendimento de 90 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,23 ~ 7,29 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,00 (s, 1H).

Preparação de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etanol (Intermediário I)



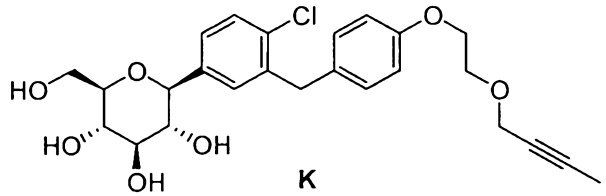
A uma solução agitada de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenol (intermediário H) (5,5 g, 18 mmol) em DMF (50 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (12 g, 36 mmol). Depois de agitar na temperatura ambiente durante 0,5 h, 2-bromoetanol (4,6 g, 36 mmol) foi adicionado às gotas, e a mistura foi agitada a 80° C durante a noite. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4, e evaporada sob pressão reduzida para obter o intermediário I (4,8 g, rendimento de 76 %).

Preparação de 4-bromo-2-(4-(2-(but-2-inilóxi)etóxi)benzil)-1-clorobenzeno (Intermediário J)

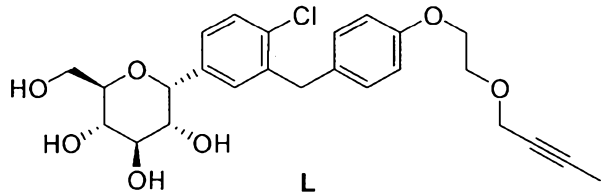


A uma solução agitada de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)-fenóxi)etanol (intermediário I) (0,5 g, 1,46 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaH (0,084 g, 1,76 mmol) a 0° C. A mistura foi agitada durante 0,5 h, e depois 1-bromobut-2-ino (0,23 g, 1,76 mmol) foi adicionado às gotas. A solução foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois vertida em gelo e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna para obter o intermediário J (0,45 g, rendimento de 78,1 %).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(but-2-inilóxi) etóxi)-benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto K) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(but-2-inilóxi)etóxi)-benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto L)



K



L

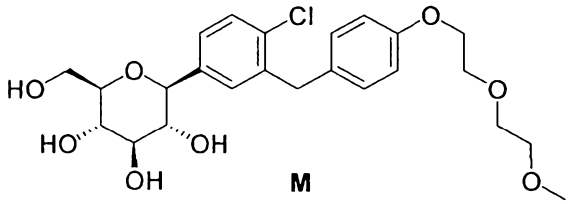
A uma solução a -78° C de 4-bromo-2-(4-(2-(but-2-inilóxi)-etóxi)-benzil)-1-clorobenzeno (intermediário J) (0,2 g, 0,50 mmol) em 10 mL de THF seco:tolueno (1:2)s sob Ar foi adicionado n-BuLi (2,5 M, 0,22 mL) em hexano. Depois de agitar durante 30 min seguido da adição, esta solução foi transferida para uma solução a -78° C agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (também chamada (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona) (0,28 g, 0,60 mmol) em 10 mL de tolueno. A solução foi agitada durante 2 h antes de extinguir por adição de 10 mL de MeOH contendo $MeSO_3H$ (0,1 mL). A mistura foi agitada durante 30 min, extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso, diluída com 10 mL de H_2O e extraída duas vezes com EtOAc. As frações de EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, evaporadas e usadas diretamente durante a etapa seguinte. A uma solução a 0° C agitada do produto bruto acima em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado Et_3SiH (0,06 g, 1,0 mmol) seguido por $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,1 g, 0,76 mmol). A solução foi agitada nesta temperatura durante 5 h, extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso saturado, e os voláteis orgânicos foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre 10 mL cada um de EtOAc e H_2O, e a camada orgânica foi evaporada e purificada por HPLC preparativa para obter os

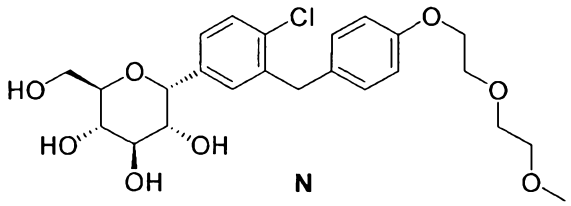
compostos K e L. Composto K: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,30 ~ 7,37 (m, 3H), 7,11 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,18 ~ 4,20 (m, 2H), 4,09 ~ 4,11 (m, 3H), 4,03 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,87 ~ 3,90 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,39 ~ 3,44 (m, 3H), 3,30 (m, 1H); MS ESI (m/z): 477 $(M + H)^+$, calc. 476. Composto L: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,31 ~ 7,34 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,19 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 4H), 4,03 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 3,82 (m, 3H), 3,82 (m, 1H).

Exemplo 5

A síntese dos compostos M e N dentro da invenção é esboçada na FIG. 8, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metóxi-etóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto M) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietóxi)-etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto N)





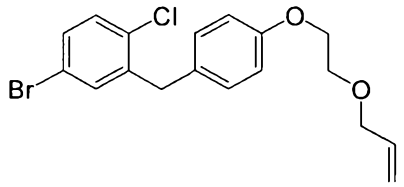
A uma solução agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (200 mg, 0,47 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (0,30 g, 0,94 mmol). A mistura foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 0,5 h, e depois metanossulfonato de 2-(2-metoxietóxi)etila (112 mg, 0,56 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura depois foi agitada a 50° C durante a noite, depois do que a mistura foi evaporada e purificada por

HPLC preparativa para obter os compostos M (17,6 mg) e N (13,9 mg). Composto M: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,31 ~ 7,48 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,06 ~ 4,09 (m, 3H), 4,01 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,79 ~ 3,81 (m, 3H), 3,66 ~ 3,68 (m, 3H), 3,53 ~ 3,56 (m, 2H), 3,39 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (m, 1H); MS ESI (m/z) 483 $(M + H)^+$, calc. 482. Composto N: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,28 ~ 7,32 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,61 (s, 3H), 4,56 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,16 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,91 (m, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).

Exemplo 6

A síntese dos compostos P e Q dentro da invenção é esboçada na FIG. 9, com os detalhes dados abaixo.

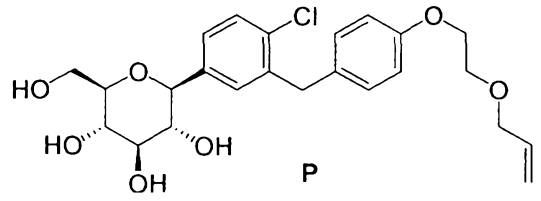
Preparação de 2-(4-(2-(alilóxi)etóxi)benzil)-4-bromo-1-clorobenzeno (Intermediário 0)



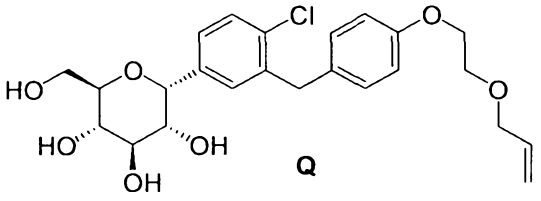
A uma solução agitada de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)-fenóxi)etanol (intermediário I) (0,5 g, 1,47 mmol) em THF anidro foi adicionado NaH (84 mg, 1,76 mmol) a 0° C. A mistura foi agitada nesta temperatura durante 30 min, e depois brometo de alila (3-bromoprop-1-eno) (0,21 g, 1,75 mmol) foi adicionado e a temperatura da mistura foi deixada elevar até a temperatura ambiente. A reação foi extinta vertendo-se em gelo-água, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4, e depois purificada por cromatografia em coluna (EA:PE = 1:20 a 1:10) para obter o intermediário O (0,3 g, rendimento de 54 %).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(alilóxi)etóxi) benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto

P) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(alilóxi)etóxi)benzil)-4-clorofenil)-6-(hidróxi-metil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto Q)



P



Q

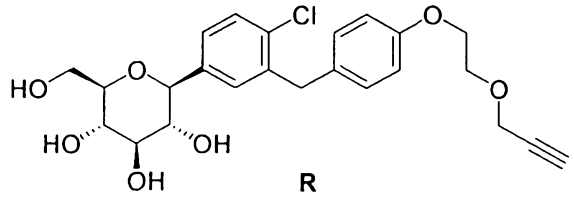
A uma solução agitada de 2-(4-(2-(alilóxi)etóxi)benzil)-4-bromo-1-clorobenzeno (intermediário O) (1,0 g, 2,6 mmol) em 20 mL de THF seco:tolueno (1:2)s sob argônio foi adicionado n-BuLi (2,5 M, 1,1 mL) às gotas a -78° C. Depois de agitar durante 30 min seguido da adição, esta solução foi transferida para uma solução agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (também chamada (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsilil-óxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona) (1,47 g, 3,1 mmol) em 20 mL de tolueno. A solução foi agitada durante 1 h a -78° C antes de extinguir por adição de 10 mL de MeOH contendo ácido metanossulfônico (0,20 mL). A mistura foi agitada durante 1 h, e depois a reação foi extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 e evaporada para obter o produto bruto (1,20 g), que foi usado durante a etapa seguinte sem purificação adicional. Ao produto bruto em diclorometano (20 mL) foi adicionado Et_3SiH (0,28 g, 4,8 mmol) seguido por adição de $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,45 mL, 3,6 mmol) a -5° C. A solução foi deixada agitar a 0° C durante 3 h. Quando LC-MS revelou que a reação foi concluída, a reação foi extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso (20 mL), os voláteis orgânicos foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi particionado entre 20 mL cada um de EtOAc e H_2O. Depois da separação de fases, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4, evaporada e purificada por HPLC preparativa para obter os compostos P e Q. Composto P: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,27 ~ 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,28 ~ 5,38 (m, 1H), 5,17 ~ 5,20 (m, 1H), 4,07

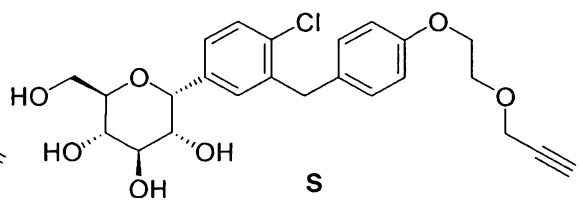
~ 4,11 (m, 3H), 3,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,87 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 3,28 (m, 1H); MS ESI (m/z): 465 $(M + H)^+$, calc. 464. Composto Q: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,12 ~ 7,34 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,90 (m, 1H), 5,28 ~ 5,33 (m, 2H), 4,86 ~ 5,20 (m, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 4,01 ~ 4,10 (m, 8H), 3,94 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,76 (m, 1H).

Exemplo 7

A síntese dos compostos R e S dentro da invenção é esboçada na FIG. 10, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(prop-2-iniloxi)etoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto R) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(prop-2-iniloxi)-etoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto S)





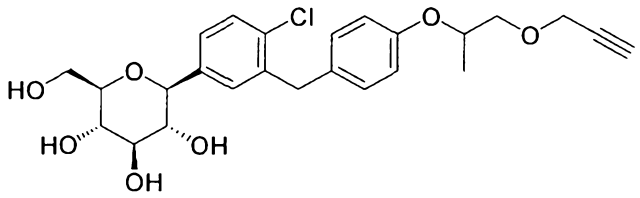
A uma solução agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (200 mg) em DMF (20 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (0,26 g). A mistura foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 30 min, e depois metanossulfonato de 2-(prop-2-iniloxi)etila (140 mg) foi adicionado às gotas. A mistura foi agitada a 60° C durante a noite, depois do que LC-MS mostrou que o intermediário D foi completamente consumido. A mistura foi filtrada, evaporada sob pressão reduzida, e purificada por HPLC preparativa para fornecer os compostos R (35 mg) e S (20,9 mg). Composto R: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,32 ~ 7,35 (m, 3H), 7,10 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,23 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,07 ~ 4,10 (m, 3H), 4,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,83 ~ 3,85 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,86 (t,

1H, J = 2,4 Hz); MS ESI (m/z): 463 $(M + H)^+$, calc. 462. Composto S: ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,30 ~ 7,33 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 2 Hz), 4,17 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,81 (m, 1H).

Exemplo 8

A síntese do composto T dentro da invenção é esboçada na FIG. 11, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(1-(prop-2-inilóxi)propan-2-ilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto T)



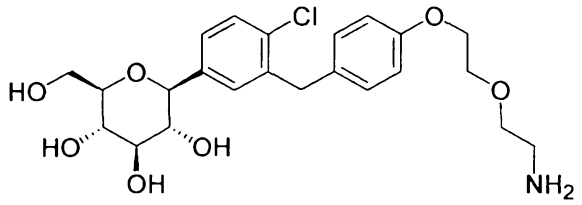
A uma solução agitada de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (50 mg, 0,13 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (64 mg, 0,20 mmol) e a mistura foi agitada durante 0,5 h. Depois metanossulfonato de 1-(prop-2-inilóxi)propan-2-ila (38 mg, 0,20 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 40° C durante a noite. A mistura depois foi filtrada, evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto T (8,9 mg) como um pó branco. ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,25 ~ 7,34 (m, 3H), 7,08 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,56 (S, 1H), 4,18 (m, 1H), 5,28 ~ 5,33 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,87 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 3,85 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,38 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,24 (d, 2H).

Exemplo 9

A síntese do composto V dentro da invenção é esboçada na FIG. 12, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-aminoetóxi)

etóxi)-benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto V)



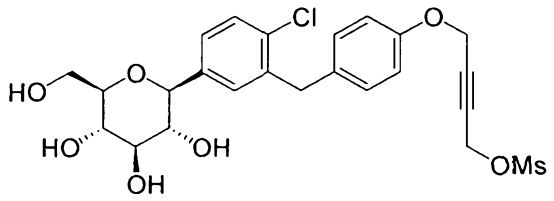
(3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidróximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (30 mg, 78,7 mmol), metanossulfonato de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etóxi)etila (26,8 mg, 94,5 mmol) e Cs_2CO_3 (30,8 mg, 94,5 mmol) foram dissolvidos em DMF (3 ml) na temperatura ambiente e agitados durante a noite. A mistura depois foi extraída com EtOAc, lavada com NH_4Cl e NaCl, seca em Na_2SO_4, e evaporada para obter o produto bruto, 2-(2-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-triidróxi-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)fenóxi)etóxi) etilcarbamato de terc-butila (intermediário U) (40 mg), que foi usado durante a etapa seguinte sem purificação adicional. O intermediário bruto U foi dissolvido em MeOH (0,5 mL), $MeSO_3H$ (6 μL) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Depois a reação foi extinta com $NaHCO_3$, a mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4, concentrada, e separada por HPLC preparativa para obter o composto V (11,6 mg). ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,40 ~ 7,27 (m, 3H), 7,14 ~ 7,10 (m, 2 H), 6,87 ~ 6,85 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 16, 1H), 4,19 ~ 4,18 (m, 1H), 4,16 ~ 4,14 (m, 2H), 4,05 ~ 4,01 (m, 4 H), 3,94 ~ 3,93 (m, 1H), 3,88 ~ 3,86 (m, 2H), 3,83 ~ 3,76 (m, 3H), 3,67 ~ 3,57 (m, 1H), 3,16 ~ 3,13 (m, 2 H); MS ESI (m/z): 468 $(M + H)^+$, calc. 467.

Exemplo 10

A síntese do composto W dentro da invenção é esboçada na FIG. 13, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de metanossulfonato de 4-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-triidróxi-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-2-

il)benzil)fenóxi)but-2-inila (Composto W)

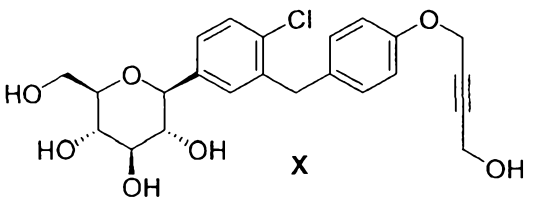


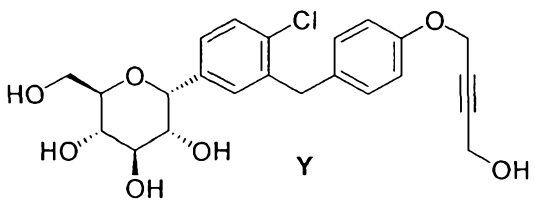
A uma solução de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidróxi-benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (30 mg) e dimetanossulfonato de but-2-ino-1,4-diila (16,9 mg) em DMF anidro (10 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (51,5 mg). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, depois do que LC-MS mostrou que o intermediário D foi esgotado. Depois a mistura foi vertida em água e extraída com EtOAc, lavada com água e salmoura, e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente depois foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto W (21,36 mg, rendimento de 51,3 %). ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,32 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,93 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,81 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,99 (s, 3H); MS ESI (m/z): 527 $(M + H)^+$, calc. 526.

Exemplo 11

A síntese dos compostos X e Y dentro da invenção é esboçada na FIG. 14, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(4-hidroxibut-2-inilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto X) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(4-hidroxibut-2-inilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto Y)





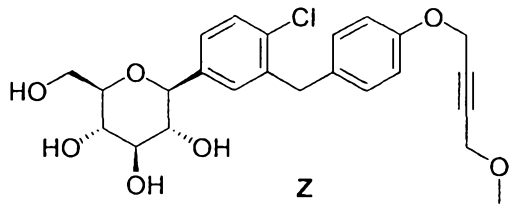
A uma solução de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidróxi-

benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (30 mg) e 4-clorobut-2-in-1-ol (16,9 mg) em DMF anidro (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (51,5 mg). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, depois do que LC-MS mostrou que o intermediário D foi esgotado. Depois a mistura foi vertida em água e extraída com EtOAc, lavada com água e salmoura, e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente depois foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para obter os compostos X (17,68 mg) e Y (10,32 mg). Composto X: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,32 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,27 (m, 1H); MS ESI (m/z): 449 $(M + H)^+$, calc. 448. Composto Y: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,32 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,66 (m, 1H).

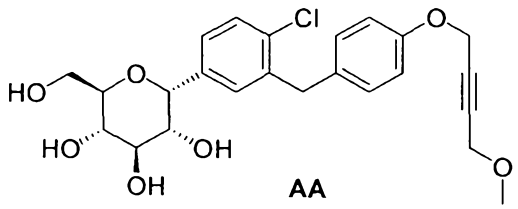
Exemplo 12

A síntese dos compostos Z e AA dentro da invenção é esboçada na FIG. 15, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(4-metoxibut-2-inilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto Z) e (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(4-metoxibut-2-inilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto AA)



Z



AA

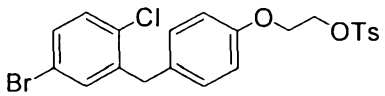
A uma solução de (3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidróxi-benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D) (30 mg) e 1-bromo-4- metoxibut-2-ino (30 mg) em DMF anidro (10 mL) foi

adicionado K_2CO_3 (27,1 mg). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, depois do que LC-MS mostrou que o intermediário D foi esgotado. Depois a mistura foi vertida em água e extraída com EtOAc, lavada com água e salmoura, e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente depois foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para obter os compostos Z (9,68 mg) e AA (5,87 mg). Composto Z: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,30 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,03 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,29 (s, 3H); MS ESI (m/z): 463 $(M + H)^+$, calc. 462. Composto AA: ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,30 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,56 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,12 (m, 1H).

Exemplo 13

A síntese do composto AD dentro da invenção é esboçada na FIG. 16, com os detalhes dados abaixo.

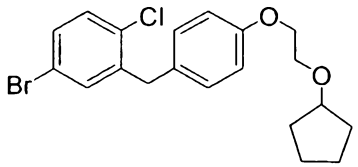
Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etila (Intermediário AB)



A uma solução de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etanol (intermediário I) (3,41 g) em DCM anidro (20 mL), piridina (2,0 eq) foi adicionada, e depois a mistura foi agitada e esfriada até 0° C. Depois TsCl (1,3 eq) foi adicionado em porções, e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. TLC (PE:EA = 4:1) mostrou que a reação foi concluída. Depois a mistura foi vertida em água e extraída com DCM, lavada com água e salmoura, e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente depois foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto bruto sólido foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 30:1) para obter o

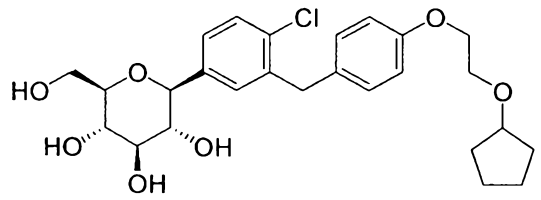
intermediário AB (4,05 g, rendimento de 81,7 %).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(ciclopentilóxi)etóxi)-benzil)benzeno (Intermediário AC)



A uma solução de ciclopentanol (0,86 g) em THF anidro (8,6 mL), NaH (2,0 eq) foi adicionado em porções a 0° C, e depois a mistura foi agitada a 0° C durante 3 h. Depois 4-metilbenzenossulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etila (intermediário AB) (2,43 g, 0,5 eq) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, depois do que TLC mostrou que a reação foi concluída. Depois a mistura de reação foi extinta com NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, e concentrada a um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 100:1) para obter o óleo AC (1,0 g, rendimento de ~ 50 %).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(ciclopentilóxi)-etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto AD)



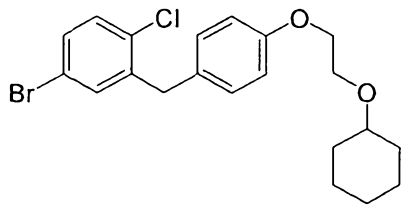
A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(ciclopentilóxi)-etóxi)benzil)benzeno (Intermediário AC) (0,41 g) em tolueno anidro/THF (v/v = 2:1, 10 mL), n-BuLi (1,3 eq) foi adicionado às gotas a -78° C e agitado durante 1 h. Depois a mistura foi transferida para uma solução de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (também chamada (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona) (1,5 eq) em tolueno anidro (10 mL) a -78° C. A mistura foi agitada a -78° C

durante 2 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (0,3 g em 10 mL MeOH), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Depois 20 mL de água foram adicionados. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, e depois secas com Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentradas. O resíduo foi purificado em uma coluna cintilante (0,8 g, R_f = 0,1 a 0,2, EA:PE = 2:1) para coletar o produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em CH_3CN anidro (10 mL), Et_3SiH (1 mL) foi adicionado, a mistura foi esfriada até -5° C, e $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,6 mL) foi adicionado às gotas. Depois a reação foi deixada aquecer até 20° C e agitada durante a noite. Depois que a reação chegou à conclusão, ela foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com EtOAc e lavado com água e salmoura. O produto foi seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado, concentrado a um sólido, e purificado por HPLC preparativa para obter o composto AD como um pó branco na secagem por congelamento. ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,30 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (m, 5H), 3,87 (s, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,07 (m, 6H), 1,72 (m, 6H), 1,55 (m, 2H); MS ESI (m/z): 494 $(M + H)^+$, calc. 493.

Exemplo 14

A síntese do composto AF dentro da invenção é esboçada na FIG. 17, com os detalhes dados abaixo.

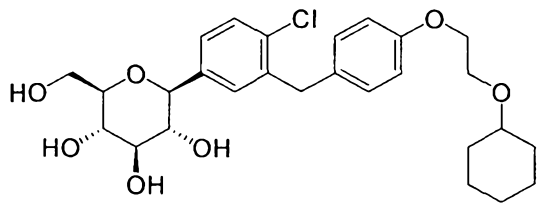
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(cicloexilóxi)etóxi) benzil)-benzeno (Intermediário AE)



A uma solução de cicloexanol (0,76 g, 7,56 mmol) em THF

anidro (10 mL), NaH (60 %, 0,18 g, 7,56 mmol) foi adicionado em porções a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 0,5 h, e depois 4-metilbenzenossulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etila (intermediário AB) (0,66 g, 1,26 mmol) foi adicionado em porções. Depois a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, depois do que TLC mostrou que a reação foi concluída. Depois a mistura de reação foi extinta com NH_4Cl saturado, extraída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, e concentrada a um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 100:1) para obter o óleo AE (0,3 g, rendimento de 56,6 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,98 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,40 - 3,20 (m, 1H), 1,95 - 1,93 (m, 2H), 1,76 - 1,73 (m, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 6H).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(cicloexilóxi)-etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto AF)



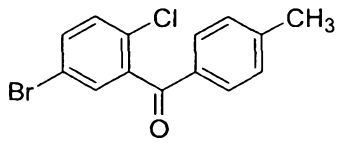
A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(cicloexilóxi)-etóxi)benzil)benzeno (intermediário AE) (0,3 g, 0,64 mmol) em tolueno anidro/THF (v/v = 2:1, 6 mL), n-BuLi (2,5 N, 0,39 mL, 0,96 mmol) foi adicionado às gotas a -78° C e agitado durante 1 h. Depois a mistura foi transferida para uma solução de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-β-D-glucolactona (também chamada (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsilil-óxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona) (0,447 g, 0,96 mmol) em tolueno anidro (5 mL) a -78° C. A mistura foi agitada a -78° C durante 2 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (0,3g em 10 mL MeOH), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura

ambiente e agitada durante a noite. Depois 20 mL de água foram adicionados. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, e depois secas com Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentradas. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN anidro (4 mL), Et_3SiH (0,2 mL, 1,25 mmol) foi adicionado e a mistura foi esfriada até -20° C. Depois $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,12 mL, 0,94 mmol) foi adicionado às gotas, e a mistura foi deixada aquecer até 20° C e agitada durante a noite. Depois que a reação chegou à conclusão, ela foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com EtOAc e lavado com água e salmoura. O produto foi seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado, concentrado a um sólido, e purificado por HPLC preparativa para obter o composto AF como um pó branco na secagem por congelamento. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,37 - 7,30 (m, 3H), 7,12 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,11 - 4,03 (m, 5H), 3,873,79 (m, 4H), 3,47 - 3,33 (m, 4H); 3,32 - 3,30 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,76 - 1,75 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 5H); MS ESI (m/z): 508 $(M + H)^+$, calc. 507.

Exemplo 15

A síntese do composto AS dentro da invenção é esboçada na FIG. 18, com os detalhes dados abaixo.

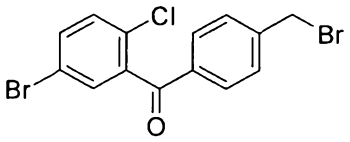
Preparação de (5-bromo-2-clorofenil)(p-tolil)metanona (Intermediário AG)



A uma suspensão agitada do composto ácido 5-bromo-2-clorobenzóico (20 g, 85,5 mmol) em 200 mL de CH_2Cl_2 contendo cloreto de oxalila (11,2 mL) foi adicionado 0,5 mL de DMF. Uma vez que a evolução vigorosa do gás cessou, a reação foi agitada durante a noite e depois os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Depois de dissolver o cloreto

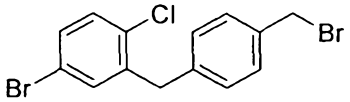
de 5-bromo-2-clorobenzoíla bruto em 150 mL de tolueno, a solução foi esfriada até -10° C. Depois $AlCl_3$ (22,4 g, 170 mmol) foi adicionado enquanto assegurando que a temperatura não excedeu 0° C. A emissão de gás de HCl foi capturada passando-se o gás em uma solução de NaOH concentrada agitada. HPLC-MS revelou que a reação está 98 % completa depois que a adição foi terminada. A reação foi extinta vertendo-se em gelo. A suspensão foi diluída com H_2O e extraída 3 X com CH_2Cl_2. Os extratos orgânicos combinados foram lavados 2 X com HCl 1 N, 1 X com H_2O, 2 X com NaOH 1 M , e 2 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. Depois da remoção dos voláteis, a cristalização do produto bruto de etanol (80 mL) produziu o intermediário AG (16 g).

Preparação de (5-bromo-2-clorofenil)(4-(bromometil)fenil) metanona (Intermediário AH)



A uma solução de (5-bromo-2-clorofenil)(p-tolil)metanona (intermediário AG) (16 g, 48,9 mmol) em CCl_4 (80 mL), NBS (10,08 g, 57 mmol) e AIBN (0,848 g) foram adicionados. Depois a mistura foi aquecida até 90° C. Depois de 3 h, CCl_4 foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e a solução foi lavada 1 X com HCl (1 M) e 2 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter o intermediário bruto AH (20,75 g).

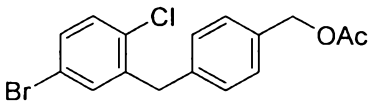
Preparação de 4-bromo-2-(4-(bromometil)benzil)-1-clorobenzeno (Intermediário AI)



A uma solução agitada de Et_3SiH (17 mL) e (5-bromo-2-clorofenil)(4-(bromometil)fenil)metanona (intermediário AH) (20,75 g, 54 mmol) em TFA (100 mL) a 30° C foi adicionado CF_3SO_3H (0,05 mL). Dentro

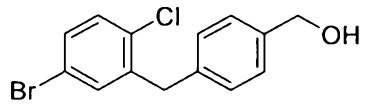
de alguns minutos a temperatura da solução aumentou fazendo com que ela refluxasse violentamente. Depois de 3 h, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi vertido em salmoura e extraído 3 X com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 3 X com H_2O, 2 X com Na_2SO_4 aquoso e 2 X com salmoura, e secas em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário AI puro (15,5 g).

Preparação de acetato de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)benzila (Intermediário AJ)



A uma solução de 4-bromo-2-(4-(bromometil)benzil)-1-clorobenzeno (intermediário AI) (15,5 g) em DMF (70 mL), NaOAc (16,27 g) foi adicionado. A solução foi aquecida até 70° C. Depois de 3 h, H_2O (100 mL) e acetato de etila (200 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, e seca em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário AJ puro (8,86 g).

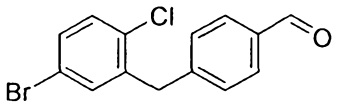
Preparação de (4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)metanol (Intermediário AK)



A uma solução de acetato de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)benzila (intermediário AJ) (8,86 g) em 60 mL de uma mistura de THF:MeOH:H_2O (v/v/v = 2:3:1), $LiOH \cdot H_2O$ (2,10 g) foi adicionado. A solução foi agitada na temperatura ambiente. Depois de 1 h, H_2O (10 mL) e acetato de etila (100 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi extraída 2 X com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com salmoura e secas em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário

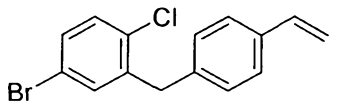
AK puro (6 g).

Preparação de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)benzaldeído (Intermediário AL)



A uma solução de (4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)metanol (intermediário AK) (1 g) em CH_2Cl_2 (10 mL), a solução de periodinano de Dess-Martin (DMP) (1,22 g) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado às gotas a 0° C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, e a reação foi monitorada por TLC. Depois de 1 h, CH_2Cl_2 foi adicionado para diluir a solução e NaOH 1 M foi adicionado para extinguir a reação. A camada de CH_2Cl_2 foi separada e lavada com $NaHSO_3$ aquoso e salmoura, e seca em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário AL puro (0,62 g).

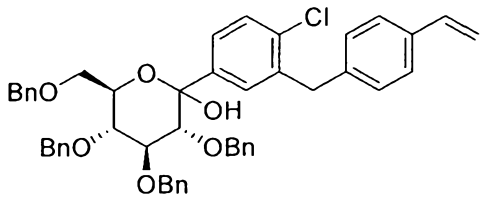
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-vinilbenzil)benzeno (Intermediário AM)



A uma solução de Ph_3PCH_3I (0,97 g) em tolueno (5 mL), $KN(TMS)_2$ (0,5M em tolueno, 4,8 mL) foi adicionado às gotas na temperatura ambiente. Depois de 10 min, a solução de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)benzaldeído (intermediário AL) (0,62 g) em tolueno (2 mL) foi adicionada às gotas. Depois de 2 h, $NaHCO_3$ aquoso foi adicionado para extinguir a reação, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, e secas em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário AM puro (0,5 g).

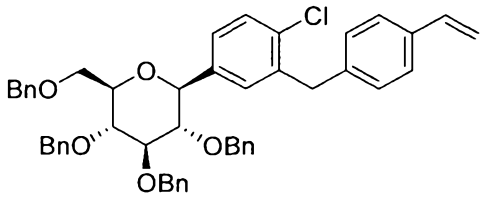
Preparação de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-

(benzilóxi-metil)-2-(4-cloro-3-(4-vinilbenzil)fenil)tetraidro-2H-piran-2-ol (Intermediário AN)



A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-vinilbenzil)benzeno (intermediário AM) (215 mg) em tolueno:THF (2:1) (3 mL) a -78° C foi adicionado n-BuLi (0,34 mL, 2,5 M em hexano) às gotas. Depois de 45 min, a mistura acima foi adicionada às gotas em uma solução pré-esfriada (-78° C) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-ona (453 mg) em tolueno (3 mL). Depois de ser agitada durante 2,5 h a -78° C, a mistura de reação foi extinta por NH_4Cl saturado e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em Na_2SO_4. A concentração forneceu o produto bruto que foi purificado por cromatografia para fornecer o intermediário AN (712 mg) como um óleo.

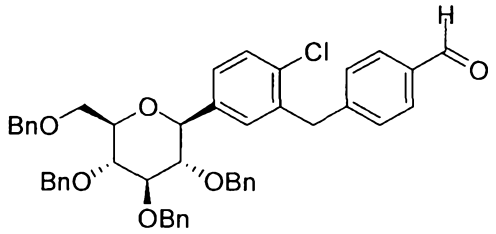
Preparação de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benzilóxi-metil)-6-(4-cloro-3-(4-vinilbenzil)fenil)tetraidro-2H-piran (Intermediário AO)



A uma solução agitada de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)-2-(4-cloro-3-(4-vinilbenzil)fenil)tetraidro-2H-piran-2-ol (intermediário AN) (350 mg) em 4 mL de CH_2Cl_2:CH_3CN (1:1) a -15° C foi adicionado Et_3SiH (0,146 mL), seguido por $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,09 mL). Durante o período de adição, a temperatura foi mantida em aproximadamente -5° C a -10° C. A solução agitada foi deixada aquecer até 0° C durante 5 h. A reação foi monitorada por TLC, e depois que o material de partida foi consumido, a reação foi extinta por adição de $NaHCO_3$ aquoso saturado. O solvente foi removido sob

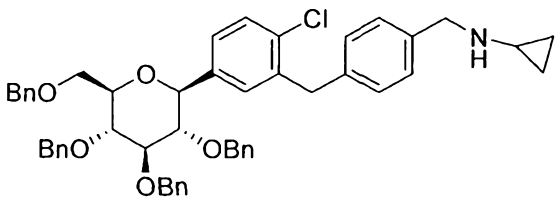
pressão reduzida. O resíduo depois foi dissolvido em uma mistura de 40 mL de acetato de etila e água (1:1). Depois da separação da camada orgânica, a fase aquosa foi extraída 2 X com 20 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura e água antes de secar em Na_2SO_4. A concentração da solução produziu um gel amarelo, que foi purificado por TLC preparativa para obter o intermediário AO puro (100 mg).

Preparação de 4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzaldeído (Intermediário AP)



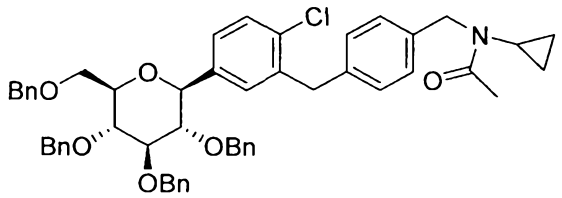
Em uma solução de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-vinilbenzil)fenil)tetraidro-2H-piran (intermediário AO) (100 mg) em CH_2Cl_2 (10 mL) a -78° C foi borbulhado O_3 até que a cor da solução tornou-se azul. Depois que a TLC mostrou que o material de partida foi consumido, uma solução de PPh_3 (70 mg) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionada às gotas a -78° C. A solução depois foi aquecida até a temperatura ambiente em um período de 1 h. O precipitado foi removido por filtração, e o solvente foi removido do filtrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para obter o intermediário AP (83 mg). MS ESI (m/z): 770 $(M + NH_4)^+$.

Preparação de N-(4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzil-óxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzil)-ciclopropanamina (Intermediário AQ)



Uma solução de 4-(2-cloro-542S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzaldeído (intermediário AP) (40 mg) em CH_2Cl_2:CH_3CN (v/v = 1:1) (1,0 mL) foi esfriada até 0° C, seguido por adição de ciclopropilamina (15 mg) e ácido acético (1 mg). Depois de 30 min, $NaBH_3CN$ (17 mg) foi adicionado. A reação foi monitorada por LC-MS. Depois que o material de partida foi consumido, acetato de etila (20 mL) e água (5 mL) foram adicionados para extinguir a reação. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com salmoura. A remoção de acetato de etila sob pressão reduzida e purificação do produto bruto por TLC preparativa forneceu o intermediário AQ (30 mg). MS ESI (m/z): 794 $(M + H)^+$.

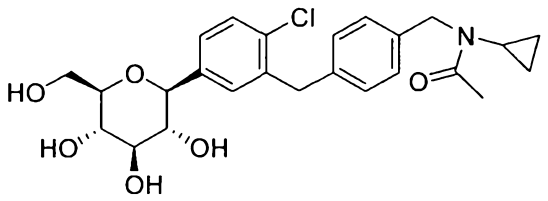
Preparação de N-(4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzil-óxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzil)-N-ciclopropilacetamida (Intermediário AR)



A uma solução de ácido acético (0,11 g) e Et_3N (0,14 mL) em CH_2Cl_2 (1 mL) na temperatura ambiente, EDCI (96 mg) e HOBt (68 mg) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 30 min na temperatura ambiente. Uma solução de N-(4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5- tris-(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzil) ciclopropanamina (Intermediário AQ) (40 mg) em CH_2Cl_2 (0,2 mL) foi adicionada às gotas. A reação foi monitorada por LC-MS. Depois que o material de partida foi consumido, CH_2Cl_2 foi adicionado para diluir a solução. A mistura resultante depois foi lavada com H_2O, HCl 1 N, $NaHCO_3$ aquoso e salmoura. CH_2Cl_2 foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por TLC preparativa para fornecer o intermediário AR

(20 mg). MS ESI (m/z): 836 $(M + H)^+$, 853 $(M + NH_4)^+$.

Preparação de N-(4-(2-cloro-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-triidróxi-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzil)-N-ciclopropilacetamida (Composto AS)

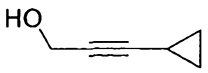


A uma solução de N-(4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)benzil)-N-ciclopropilacetamida (intermediário AR) (20 mg) em THF:CH_3OH (v/v = 1:1) (4 mL) na temperatura ambiente foi adicionado Pd/C e 1,2-diclorbenzeno (0,05 mL). A mistura foi agitada sob H_2. Depois que LC-MS mostrou que o material de partida foi consumido, Pd/C foi removido por filtração, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por LC-MS preparativa para fornecer o composto AS (4 mg). ^1H RMN (400 Hz, CD_3OD): δ 0,77 - 0,87 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,62 - 2,66 (1H, m), 3,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,36 - 3,46 (3H, m), 3,66 - 3,69 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,02 - 4,12 (3H, m), 4,56 (2H, s), 7,11 - 7,16 (4H, m), 7,26 - 7,29 (1H, m), 7,33 - 7,35 (2H, m); MS ESI (m/z) : 520 $(M + HCO_2)^-$.

Exemplo 16

A síntese dos compostos AV e AW dentro da invenção é esboçada na FIG. 19, com os detalhes dados abaixo.

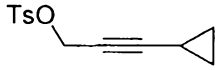
Preparação de 3-ciclopropilprop-2-in-1-ol (Intermediário AT)



Sob Ar, n-butillítio em hexano (3,33 mL, 2,5 M, 8,33 mmol) foi adicionado às gotas a uma solução de etinilciclopropano (0,5 g, 7,58 mmol) em THF anidro (5 mL) a 0° C. A solução foi agitada durante 1 h depois que a adição foi concluída. A esta solução, paraformaldeído (0,273 g, 9,09 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 h a 0° C, e

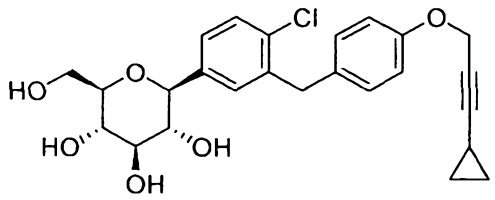
deixada aquecer até a temperatura ambiente durante outras 2 h. A reação foi gradualmente extinta com HCl 6 N (2 mL) em um banho de gelo. A camada aquosa foi extraída duas vezes com 20 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada e água antes da secagem em Na_2SO_4 anidro. A fase orgânica foi concentrada para fornecer o intermediário bruto AT (550 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 3-ciclopropilprop-2-inila (Intermediário AU)



A uma solução agitada de 3-ciclopropilprop-2-in-1-ol bruto (intermediário AT) (0,55 mg) em 10 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado TsCl (1,33 g, 6,87 mmol) e DMAP (0,035 g, 0,2865 mmol) a 0° C. Trietilamina (0,96 mL, 6,87 mmol) foi adicionada às gotas à mistura e a temperatura de reação foi mantida de modo a não exceder 0° C. Depois de agitar durante 3 h, a mistura foi extinta com 10 mL de água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com 20 mL cada de CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com 20 % de HCl e água antes da secagem em Na_2SO_4 anidro. A fase orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em gel para obter o intermediário AU (0,4 g).

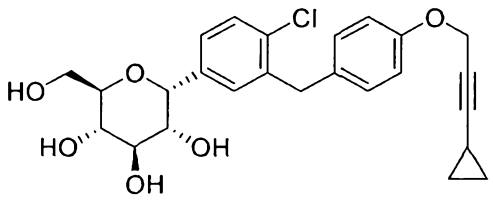
Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3-ciclopropilprop-2-inilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto AV)



A uma solução agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (20 mg, 0,0526 mmol) em 1 mL de DMF foi adicionado

Cs_2CO_3 (21 ng, 0,063 mmol) e 4-metilbenzenossulfonato de 3-ciclopropilprop-2-inila (intermediário AU) (20 mg, 0,079 mmol) na temperatura ambiente. Depois de agitar durante 2 h, a reação foi extinta com 1 mL de água gelada. A mistura foi extraída 3 X com acetato de etila (5 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 2 X com água (5 mL cada) e salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração da solução e purificação do produto bruto por LC-MS preparativa forneceu o composto AV (10 mg). ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,37 ~ 7,34 (2H, m), 7,30 ~ 7,28 (1H, dd, J = 8,8, 2 Hz), 7,13 ~ 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 ~ 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,61 (2H, d, J = 2 Hz), 4,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,10 ~ 4,04 (2H, dd, J = 23,6, 14,8 Hz), 3,90 ~ 3,87 (1H, m), 3,72 ~ 3,68 (1H, m), 3,49 ~ 3,39 (3H, m), 3,31 ~ 3,28 (1H, m), 1,31 ~ 1,24 (1H, m), 0,79 ~ 0,75 (2H, m), 0,62 ~ 0,59 (2H, m).

Preparação de (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3-ciclopropilprop-2-inilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto AW)

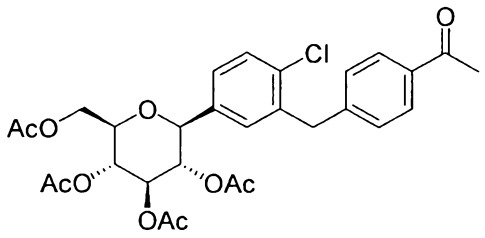


Composto AW foi preparado por reação de (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D2) com 4-metilbenzenossulfonato de 3-ciclopropilprop-2-inila (intermediário AU) na presença de Cs_2CO_3 usando o mesmo procedimento como descrito acima para o composto AV. ^{1}H RMN (CD_3OD): δ 7,34 ~ 7,30 (3H, m), 7,11 ~ 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 ~ 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,61 (2H, d, J = 1,6 Hz), 4,58 (1H, d, J = 4 Hz), 4,19 ~ 4,17 (1H, m), 4,03 ~ 4,00 (4H, m), 3,94 ~ 3,93 (1H, q), 3,84 ~ 3,80 (1H, m), 3,68 ~ 3,64 (1H, q), 1,29 ~ 1,24 (1H, m), 0,78 ~ 0,75 (2H, m), 0,62 ~ 0,59 (2H, m).

Exemplo 17

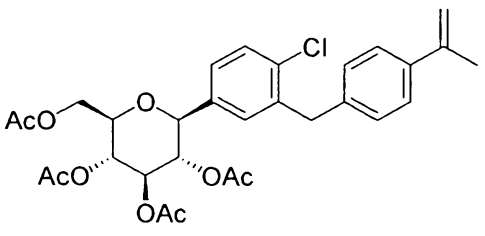
A síntese do composto BE dentro da invenção é esboçada na FIG. 20, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-acetilbenzil)-4-clorofenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (Intermediário AY)



A uma solução agitada de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-etilbenzil)fenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (intermediário AX) (10 g, 10,83 mmol) (preparado por métodos análogos àqueles descritos em US20040138439) em AcOH (130 mL) a 120° C foi adicionado K_2CrO_7 (6,3 g, 21,42 mmol) em uma porção. A mistura foi agitada durante 22 h na mesma temperatura. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, AcOEt foi adicionado, e os sólidos foram removidos por filtração. A camada orgânica foi lavada com uma solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração da solução orgânica e purificação do resíduo resultante por coluna em gel de sílica (PE:EA = 3:1) forneceu o intermediário AY (2,3 g).

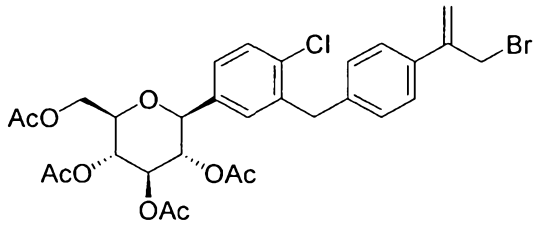
Preparação de triacetato de (2R,3R,4R,58,68)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(prop-1-en-2-il)benzil)fenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (Intermediário AZ)



A uma solução de Ph_3PMeI (378 mg, 0,935 mmol) em tolueno (3 mL) foi adicionado $KN(TMS)_2$ (0,5 M, 1,8 mL) às gotas. Depois de agitar

durante 40 min, triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-acetilbenzil)-4-clorofenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (intermediário AY) (360 mg, 0,626 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionado. Depois de agitar durante a noite, a reação foi extinta com uma solução de $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída 3 X com AcOEt. Os extratos orgânicos combinados foram lavados 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração da solução forneceu um resíduo oleoso, que foi redissolvido em 3 mL de CH_2Cl_2, e depois 0,2 mL de piridina (2,47 mmol), 0,23 mL de AC_2O (2,44 mmol) e DMAP (quantidade catalítica) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 2 h na temperatura ambiente. CH_2Cl_2 adicional (20 mL) foi adicionado, a mistura foi lavada 2 X com HCl 1 N e 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração da solução e purificação do produto bruto por coluna em gel de sílica forneceu o intermediário AZ (286 mg).

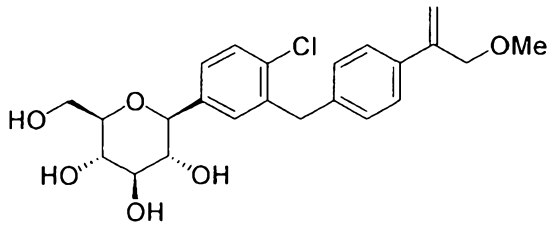
Preparação de triacetato de (2R,3R,4R,58,68)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(3-bromoprop-1-en-2-il)benzil)-4-clorofenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (Intermediário BA)



Uma mistura de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(prop-1-en-2-il)benzil)fenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (intermediário AZ) (236 mg, 0,412 mmol) e NBS (110 mg, 0,618 mmol) em clorobenzeno (5 mL) foi agitada a 135° C durante 2 h. Os sólidos foram filtrados e lavados com AcOEt. A porção orgânica foi lavada 1 X com H_2O e 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração e purificação do resíduo resultante por TLC preparativa forneceram o intermediário AZ (144 mg).

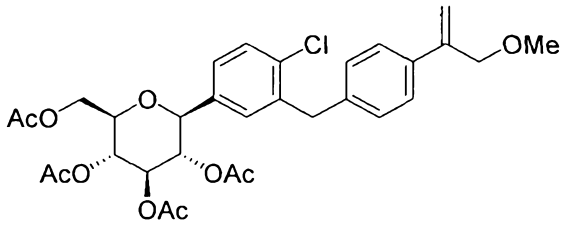
Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-

triol (Intermediário BB)



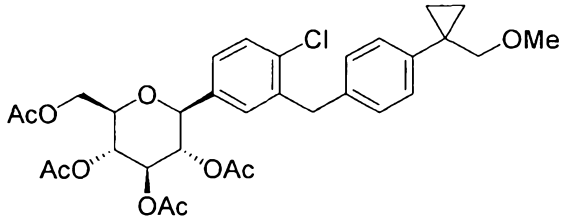
A solução de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(3-(4-(3-bromoprop-1-en-2-il)benzil)-4-clorofenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (intermediário BA) (110 mg, 0,169 mmol) e 4 mL de NaOMe 0,3 M em MeOH (recentemente destilado) foi agitada a 70° C durante 2,5 h. Depois a reação foi extinta com H_2O. Depois de remover os voláteis, a camada aquosa foi extraída 3 X com AcOEt. A porção orgânica foi lavada 1 X com uma solução de NH_4Cl saturada e 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração e purificação do produto bruto por TLC preparativa forneceram o intermediário BA (48 mg).

Preparação de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzil)fenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (Intermediário BC)



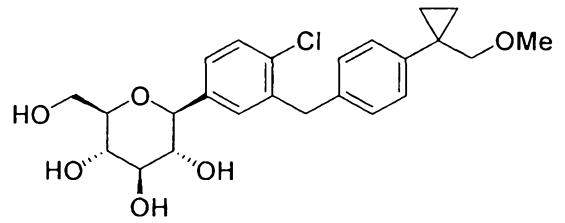
A uma solução de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário BB) (48 mg, 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado piridina (0,1 mL, 1,06 mmol) seguido por AC_2O (0,09 mL, 1,11 mmol) e DMAP (quantidade catalítica) adicionado em uma porção. A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Depois 20 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados, e a mistura foi lavada 2 X com HCl 1 N e 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração e purificação do produto bruto por TLC preparativa forneceram o intermediário BC (32 mg).

Preparação de triacetato de (2R,3R,4R,58,68)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(1-(metoximetil)ciclopropil)benzil)fenil) tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (Intermediário BD)



A uma solução esfriada (0° C) de $ZnEt_2$ (0,16 mL, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (0,4 mL) foi adicionada uma solução de TFA (12 μL, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (0,2 mL). Depois de agitar durante 20 min, uma solução de CH_2I_2 (43 mg, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (0,2 mL) foi adicionada. Depois de agitar durante um adicional de 20 min, uma solução de triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(3-metoxiprop-1-en-2-il)benzil)fenil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila (intermediário BC) (32 mg, 0,053 mmol) em CH_2Cl_2 (0,4 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante a noite antes de extinguir com uma solução de $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída 3 X com CH_2Cl_2, e a porção orgânica foi lavada com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração da solução forneceu o intermediário bruto BC (25 mg).

Preparação de (28,3R,4R,58,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(1-(metoximetil)ciclopropil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto BE)



A uma solução do triacetato de (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(1-(metoximetil)ciclopropil)benzil)fenil)-tetraidro-2H-piran-3,4,5-triila bruto acima (intermediário BD) (25 mg) em THF:MeOH:H_2O (2:3:1) (1 mL) foi adicionado $LiOH·H_2O$ (4,66 mg). Depois

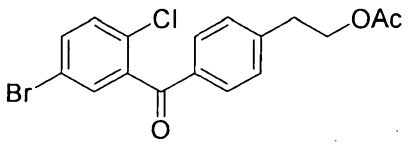
de agitar durante cerca de 2,5 h, os voláteis foram removidos com um evaporador rotativo. O resíduo foi absorvido com água (5 mL) e AcOEt (20 mL), a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída 3 X com AcOEt. A fase orgânica combinada foi lavada 1 X com salmoura antes da secagem em Na_2SO_4. A concentração e purificação do produto bruto por HPLC preparativa forneceram o composto BE (7,5 mg). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,35 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 3H), 3,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 0,83 - 0,82 (m, 4H); MS ESI (m/z): 449 $(M + H)^+$, 466 $(M + NH_4)^+$, 493 $(M + HCO_2)^-$.

Exemplo 18

A síntese do composto BN dentro da invenção é esboçada na FIG. 21, com os detalhes dados abaixo. As estruturas dos compostos sintetizados neste exemplo foram confirmadas usando os seguintes procedimentos: dados de ^1H RMN foram adquiridos em um espectrômetro Varian Mercury 300 a 300 MHz, com substituições químicas referenciadas a TMS interno. A análise de espectrometria de massa com ionização por eletropulverização em cromatografia líquida (LC-ESI-MS) foi realizada em instrumentação que consiste de bombas de Shimadzu LC-10AD vp series HPLC e detector de UV de comprimento de onda duplo, um autoamostrador Gilson 215, um detector de dispersão de luz evaporativa Sedex 75c (ELS), e um espectrômetro de massa PE/Sciex API 150EX. O detector de ELS foi ajustado até uma temperatura de 40° C, uma indicação de ganho de 7, e uma pressão de N_2 de 3,3 atm. A fonte Turbo IonSpray foi utilizada no API 150 com uma voltagem de pulverização de íon de 5 kV, uma temperatura de 300° C, e voltagens do orifício e anel de 5 V e 175 V respectivamente. Íons positivos foram varridos em Q1 de 160 a 650 m/z. Injeções de 5,0 μL foram realizadas para cada amostra, em uma coluna $C_1$8 de 5 μm Phenomenex

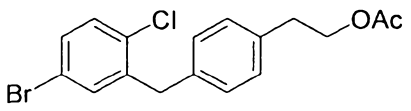
Gemini. As fases móveis consistiram em 0,05 % de ácido fórmico tanto em água de grau HPLC (A) quanto em acetonitrila de grau HPLC (B) usando os seguintes gradientes com uma taxa de fluxo de 2 mL/min: 0,00 min, 95 % de A, 5 % de B; 4,00 min, 0 % de A, 100 % de B; 5,80 min, 0 % de A, 100 % de B; 6,00 min, 95 % de A, 5 % de B; 7,00 min, 95 % de A, 5 % de B.

Preparação de acetato de 4-(5-bromo-2-clorobenzoil)fenetila (Intermediário BF)



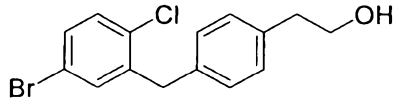
A uma solução de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico comercialmente disponível (5 g, 21,23 mmol) em 30 ml, de DCM anidro foi adicionada uma quantidade catalítica de DMF seguido por cloreto de oxalila (1,95 mL, 22,3 mmol) e agitada durante 2 h na temperatura ambiente. Uma mistura de tricloreto de alumínio (3,68 g, 27,6 mmol) e acetato de fenetila (3,38 mL, 21,23 mmol) em 15 mL de DCM foi esfriado em um banho de gelo e o cloreto ácido foi transferido para ela usando uma cânula. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi vertida em 100 mL de água gelada e a camada orgânica foi isolada. A solução aquosa foi extraída com 25 mL de DCM. A solução orgânica combinada foi lavada com salmoura (25 mL) e seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. A purificação em gel de sílica usando uma coluna ISCO com hexano:EtOAc 5:1 seguido por hexano:EtOAc 10:1 forneceu o intermediário BF (2,1 g, rendimento de 26 %). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,9, 6,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,9, 6,6 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H).

Preparação de acetato de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenetila (Intermediário BG)



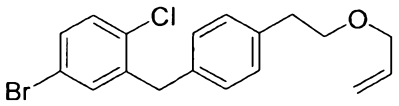
Uma mistura de acetato de 4-(5-bromo-2-clorobenzoil)fenetila (intermediário BF) (1 g, 2,62 mmol), éter dietílico de trifluoreto de boro (0,65 mL, 10,4 mmol) e trietilsilano (0,84 mL, 10,4 mmol) foi aquecida a 85° C durante 2 h em um tubo selado. O vaso de reação foi esfriado até a temperatura ambiente e água gelada (50 mL) foi adicionada. O produto foi extraído com acetato de etila (2 X 25 mL), lavado com salmoura (25 mL), seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado. A purificação em gel de sílica usando uma coluna ISCO com 5 % de acetato de etila em hexano forneceu o intermediário BG (620 mg, rendimento de 65 %). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 - 7,10 (m, 7H), 4,27 (t, J = 6,9, 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,92 (t, J = 6,9, 7,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H).

Preparação de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)etanol (Intermediário BH)



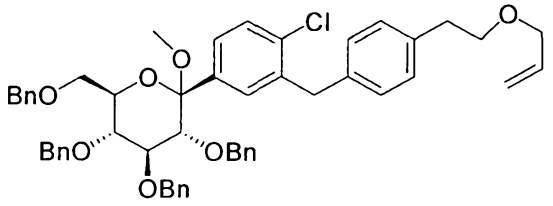
Acetato de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenetila (intermediário BG) (400 mg, 1,09 mmol) e carbonato de potássio (481 mg, 3,48 mmol) foram agitados na temperatura ambiente em uma mistura de 3 mL de álcool metílico e 0,5 mL de água durante 3 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo absorvido em 25 mL de éter foi lavado com água (5 mL) e salmoura (20 mL), seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado. A purificação em gel de sílica usando uma coluna ISCO com hexano:EtOAc 15:1 forneceu o intermediário BH (271 mg, rendimento de 76 %). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 - 7,07 (m, 7H), 4,02 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,86 (m, 3H); LC-ESI-MS (m/z): 325 (M + H).

Preparação de 2-(4-(2-(aliióxi)etil)benzil)-4-bromo-1-clorobenzeno (Intermediário BI)



Uma mistura de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)etanol (intermediário BH) (245 mg, 0,75 mmol), brometo de alila (2,6 mL, 3,01 mmol), hidróxido de potássio (84 mg, 1,5 mmol) e iodeto de tetra-n-butilamônio (13,9 mg, 0,037 mmol) foi agitada na temperatura ambiente durante 6 h. Água (1 mL) foi adicionada e extraída com clorofórmio (3 X 1 mL), lavada com salmoura (1 mL) e seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. TLC preparativa usando hexano:EtOAc 10:1 forneceu o intermediário BI (246 mg, rendimento de 89 %). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26 - 7,08 (m, 7H), 5,90 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,9, 7,2 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,9, 7,2 Hz, 2H).

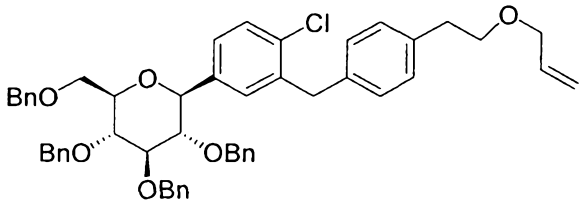
Preparação de (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(3-(4-(2-(aliloxi)etil)benzil)-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benziloxi)-6-(benziloximetil)-2-metoxitetraidro-2H-pirano (Intermediário BJ)



A uma mistura de 2-(4-(2-(aliloxi)etil)benzil)-4-bromo-1-clorobenzeno (intermediário BI) (123 mg, 0,34 mmol) e (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benziloxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-ona (362 mg, 0,67 mmol) em THF anidro (1,5 mL) sob argônio e mantida a -78° C foi adicionada às gotas uma solução 1,6 M de N-butillítio em hexano (0,63 mL) durante 15 min. A mistura foi agitada a -78° C durante 1,5 h. Uma solução de ácido metanossulfônico (0,1 mL) em metanol (1 mL) foi adicionada à mistura de reação e deixada aquecer até a temperatura ambiente com o passar do tempo. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 21 h. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio foi lentamente adicionada à mistura de reação para levar o pH a 8. Água (2 mL) foi adicionada e o produto foi

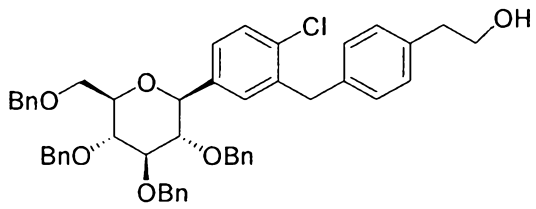
extraída em acetato de etila (3X 2 mL), a solução de acetato de etila combinada foi lavada com salmoura (1,5 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. Cromatografia em camada fina preparativa (TLC) usando hexano:EtOAc 12:1 forneceu o intermediário BJ (80 mg, rendimento de 28 %). LC-ESI-MS (m/z): 807 (M-OMe).

Preparação de (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(4-(2-(alilóxi) etil)benzil)-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-pirano (Intermediário BK)



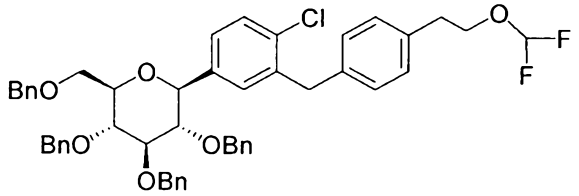
(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(3-(4-(2-(alilóxi)etil)benzil)-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)-2-metoxitetraidro-2H-pirano (intermediário BJ) (55 mg, 0,065 mmol) foi absorvido em 1 mL de DCM anidro mantido sob argônio, e trietilsilano (31,4 µL, 0,197 mmol) foi adicionado. A mistura foi levada a -20° C e dietileterato de trifluoreto de boro (20,1 µL, 0,164 mmol) foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer e agitada a -5° C a 0° C durante 3 h. Água (0,5 mL) foi adicionada para extinguir a reação e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com DCM (1 mL), e a solução orgânica combinada foi lavada com salmoura (1 mL), seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. TLC preparativa usando hexano:EtOAc 10:1 forneceu o intermediário BK (39,5 mg, rendimento de 60 %). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 - 7,03 (m, 27H), 5,90 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,88 - 4,70 (m, 3H), 4,65 - 4,38 (m, 5H), 4,16 - 4,08 (m, 3H), 4,05 - 3,88 (m, 4H), 3,82 - 3,72 (m, 5H), 3,60 - 3,52 (m, 3H); LC-ESI-MS (m/z): 808 (M + H).

Preparação de 2-(4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)fenil)etanol (Intermediário BL)



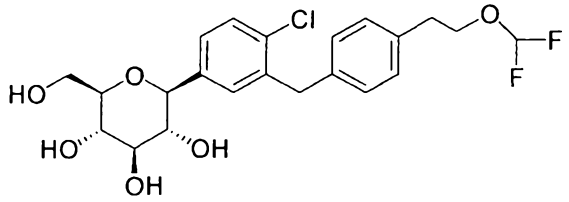
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(3-(4-(2-(alilóxi)etil)benzil)-4-clorofenil)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-pirano (intermediário BK) (50 mg, 0,061 mmol) foi absorvido em 90 % de ácido acético aquoso (1 mL), e acetato de sódio (30,4 mg, 0,37 mmol) foi adicionado, seguido por cloreto de paládio (II) (27,4 mg, 0,154 mmol). A mistura foi aquecida a 70° C durante 5 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi absorvido em 2 mL de DCM e a mistura foi filtrada através de uma almofada Celite® curta. A almofada foi lavada com uma quantidade abundante de DCM até que todo o material eluiu. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por TLC usando hexano:EtOAc 4:1 para obter o intermediário BL (20 mg, rendimento de 42 %). LC-ESI-MS (m/z): 770 (M + H), 791 (M+H+Na).

Preparação de (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(2-(difluorometóxi)etil)benzil)fenil)-tetraidro-2H-pirano (Intermediário BM)



A uma mistura de 2-(4-(2-cloro-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-tris(benzilóxi)-6-(benziloximetil)tetraidro-2H-piran-2-il)benzil)fenil)etanol (intermediário BL) (20 mg, 0,020 mmol) e sulfato de sódio (0,40 mg, 0,003 mmol) em acetonitrila anidra (0,5 mL) mantida a 45° C foi adicionado ácido 2,2-difluoro-2-(fluorossulfonil)acético (4,63 mg, 2,7 µL, 0,026 mmol). A mistura foi agitada nesta temp durante 1 h e vertida em 3 mL de água. O produto foi extraído em éter (3 X 1 mL), seco (Na_2SO_4) e evaporado. O resíduo foi purificado por TLC usando hexano:EtOAc 6:1 para obter o intermediário BM (7 mg, rendimento de 33 %).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(difluorometóxi)etil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto BN)

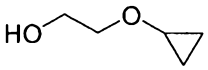


(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(benzilóxi)-2-(benziloximetil)-6-(4-cloro-3-(4-(2-(difluorometóxi)etil)benzil)fenil)tetraidro-2H-pirano (intermediário BM) foi absorvido em uma mistura de metanol:tetraidrofurano 4:1 (0,5 mL) e 9,6 μL de 1,2-diclorobenzeno foi adicionado seguido por paládio em carvão (10 %, 5 mg). A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio durante 30 min. A mistura foi passada através de uma almofada Celite® curta para remover o catalisador, e a almofada foi lavada com metanol (1 mL). O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por TLC usando diclorometano:metanol 8:1 para obter o composto BN (2,5 mg, rendimento de 64 %). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 - 7,11 (m, 7H), 6,30 (t, J_{C-F} = 75,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,04 (m, 4 H), 3,86 - 3,80 (m, 3H), 3,64 (t, J = 4,5, 6,6 Hz, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,90 (t, J = 6,9, 7,2 Hz, 2H); LC-ESI-MS (m/z): 457 (M-H).

Exemplo 19

A síntese do composto BQ dentro da invenção é dada abaixo.

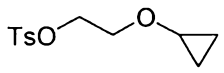
Preparação de 2-ciclopropoxietanol (Intermediário BO)



A uma suspensão de pó de Mg (0,87 g, 36,1 mmol) e iodo (catalítico) em THF (4 mL) foi adicionado lentamente $BrCH_2CH_2Br$ (4,6 g, 24,5 mmol) em THF (8 mL). A reação exotérmica foi esfriada em um banho de gelo. Depois da adição completa de $BrCH_2CH_2Br$, uma solução de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (1 g, 5,6 mmol) foi adicionada às gotas. A mistura de reação depois foi mantida no refluxo durante 24 h, extinta por adição de

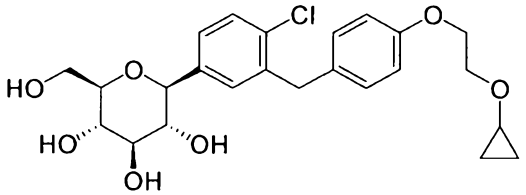
NH_4Cl aquoso, e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, e concentradas para fornecer o intermediário bruto BO (400 mg) como óleo amarelo.

Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-ciclopropoxietila (Intermediário BP)



A uma solução de 2-ciclopropoxietanol (400 mg, 3,92 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados TsCl (821 mg, 4,31 mmol) e Et_3N (0,6 mL, 4,31 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Depois, HCl 1 N foi adicionado, e a reação foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, e concentradas para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi purificado por TLC preparativa para obter o intermediário BP (50 mg) como um óleo amarelo.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto BQ)



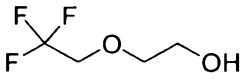
A uma solução de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (30 mg, 0,08 mmol) em DMF anidro (1 mL) foram adicionados 4-metilbenzenossulfonato de 2-ciclopropoxietila (intermediário BP) (20 mg, 0,08 mmol) e Cs_2CO_3 (52 mg, 0,16 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h. Depois a mistura de reação foi vertida em água, extraída com EA, lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a um óleo. O óleo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto BQ (11 mg) como um óleo incolor. ^1H RMN (CD_3OD): δ 7,30

(m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (m, 5H), 3,85 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 0,52 (m, 4H); MS ESI (m/z) 465 $(M + H)^+$, calc. 464.

Exemplo 20

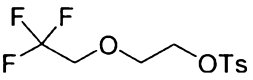
A síntese do composto BT dentro da invenção é dada abaixo.

Preparação de 2-(2,2,2-trifluoroetóxi)etanol (Intermediário BR)



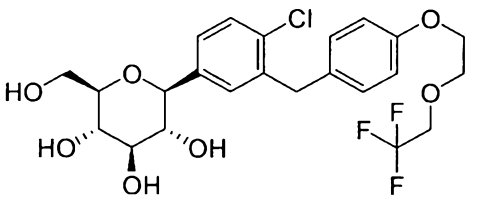
2,2,2-trifluoroetanol (15 g), 1,3-dioxolan-2-ona (19,8 g) e Et_3N (15 g) foram misturados entre si, e depois a mistura foi aquecida até 100° C e agitada durante 24 h. Depois a mistura de reação foi destilada para obter o intermediário BR (12,7 g).

Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-(2,2,2-trifluoroetóxi)etila (Intermediário BS)



2-(2,2,2-trifluoroetóxi)etanol (intermediário BR) (12,7 g) foi dissolvido em piridina anidra, depois TsCl (1,3 eq) foi adicionado, e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h, depois do que TLC mostrou que a reação foi concluída. Depois a mistura foi vertida em água, extraída com EA, lavada com água e salmoura, e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário BS (0,3 g).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto BT)

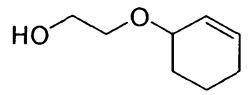


A (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (200 mg) em DMF anidro foram adicionados 4-metilbenzenossulfonato de 2-(2,2,2-trifluoroetóxi)etila (intermediário BS) (1,5 eq) e Cs_2CO_3 (2 eq). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 12 h, depois do que LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi vertida em água, extraída com EA, lavada com água e salmoura, e depois seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a um óleo. O óleo foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto BT (117 mg). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,32 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,08 - 4,12 (m, 3H), 4,02 - 4,05 (m, 3H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,87 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 1H); MS ESI (m/z) 507 $(M + H)^+$, calc. 506.

Exemplo 21

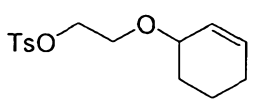
A síntese do composto BW dentro da invenção é dada abaixo.

Preparação de 2-(cicloex-2-enilóxi)etanol (Intermediário BU)



A uma solução de 3-bromocicloex-1-eno (0,5 g) em DMF anidro (5 mL) foram adicionados etileno glicol (3 eq) e Cs_2CO_3 (5 g). A mistura foi aquecida até 80° C e agitada durante a noite, depois do que TLC (PE:EA = 20:1) mostrou que a reação foi concluída. Depois a mistura foi vertida em água e extraída com EA, lavada com água e salmoura, e concentrada a um óleo, que foi purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário BU (0,3 g).

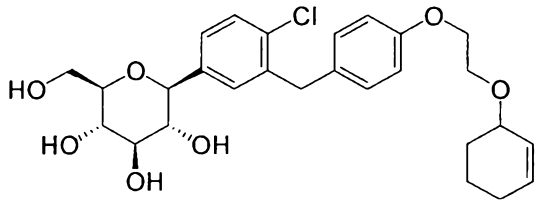
Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-(cicloex-2-enilóxi)etila (Intermediário BV)



A 2-(cicloex-2-enilóxi)etanol (intermediário BU) (0,3 g) em

piridina anidra foi adicionado TsCl (1,3 eq). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h, depois do que TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi vertida em água, extraída com EA, lavada com água e salmoura, e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário BV (0,3 g).

Preparação de (28,3R,4R,58,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(cicloex-2- enilóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto BW)

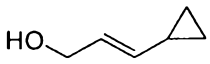


A (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (30 mg) em DMF anidro foram adicionados 4-metilbenzenossulfonato de 2-(cicloex-2-enilóxi)etila (intermediário BV) (1,5 eq) e Cs_2CO_3 (2 eq). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h, depois do que LC-MS mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi vertida em água, extraída com EA, lavada com água e salmoura, e depois seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada a um óleo. O óleo bruto foi purificado por HPLC preparativa para obter o composto BW (17,1 mg). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,32 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,87 - 5,76 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 6H), 3,89 - 3,76 (m, 3H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 3H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,79 - 1,51 (m, 1H); MS ESI (m/z) 506 $(M + H)^+$, calc. 505.

Exemplo 22

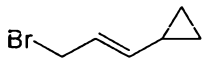
A síntese do composto BZ dentro da invenção é dada abaixo.

Preparação de (E)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ol (Intermediário BX)



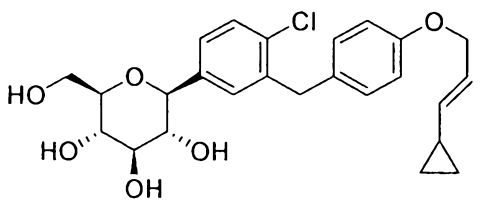
A uma solução de 3-ciclopropilprop-2-in-1-ol (intermediário AT) (1 g, 0,0096 mol, pureza de 92 %) em 10 mL de éter seco foi adicionada cuidadosamente uma suspensão de $LiA1H_4$ (0,79 g, 0,021 mol) em éter seco (10 ml) a 0° C. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 3,5 h, e depois extinta com 20 mL de água gelada. A camada aquosa foi extraída 3 X 10 mL de éter, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NH_4Cl saturado e salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, e concentradas para obter o intermediário BX (0,75 g, pureza 62 %, rendimento de 79,8 %) como um óleo bruto amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (E)-(3-bromoprop-1-enil)ciclopropano (Intermediário BY)



A uma solução de (E)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ol (intermediário BX) (0,375 g, 2,37 mmol, pureza de 62 %) em éter dietílico seco (4 ml) foi adicionado tribrometo de fósforo (0,36 ml, 3,83 mmol) a 0° C. Depois de ser agitada na mesma temperatura durante 2 h, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 2 h adicionais. A mistura de reação foi vertida em água gelada, e a camada aquosa foi extraída 3 X com 10 mL de éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, e concentradas para obter o intermediário BY (0,15 g) como um óleo bruto amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-((E)-3-ciclopropilalilóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto BZ)

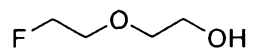


A uma solução agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (37 mg, 0,097 mmol) em 1,5 ml de DMF foi adicionado Cs_2CO_3 (48 mg, 0,146 mmol) e (E)-(3-bromoprop-1-enil)ciclopropano (intermediário BY) (50 mg) na temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 h, a reação foi extinta com 2 ml de água gelada. A mistura foi extraída 3 X com acetato de etila (5 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas 2 X com água (5 ml) e salmoura, secas em Na_2SO_4, concentradas, e purificadas por LC-MS preparativa para obter o composto BZ (8,6 mg). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,37 - 7,33 (2H, m), 7,30 - 7,27 (1H, dd, J = 8,2, 2 Hz), 7,11 - 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 - 6,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,77 - 5,70 (1H, dt, J = 15,2, 6 Hz), 5,39 - 5,33 (1H, dd, J = 15,2, 8,8 Hz), 4,43 - 4,41 (2H, dd, J = 6,4, 1,0 Hz), 4,10 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,08 - 3,98 (2H, dd, J = 23,6, 15,2 Hz), 3,90 - 3,87 (1H, m), 3,72 - 3,67 (1H, m), 3,49 - 3,39 (3H, m), 3,31 - 3,27 (1H, m), 1,47 - 1,45 (1H, m), 0,76 - 0,71 (2H, m), 0,41 - 0,37 (2H, m); MS ESI (m/z) 461 $(M + H)^+$, calc. 460.

Exemplo 23

A síntese do composto CC dentro da invenção é esboçada na FIG. 22, com os detalhes dados abaixo. As estruturas dos compostos sintetizados neste exemplo foram confirmadas usando os procedimentos analíticos como descrito no Exemplo 18.

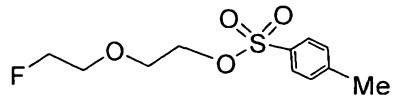
Preparação de 2-(2-fluoroetóxi)etanol (Intermediário CA)



2-Fluoroetanol (5,0 g, 78 mmol), trietilamina (8,4 g, 83 mmol), e brometo de tetrabutilamônio (0,50 g, 1,5 mmol) foram combinados e agitados na temperatura ambiente durante 5 min. Carbonato de etileno (7,6 g, 86 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 100° C durante 18 h. A destilação preliminar da mistura de reação na pressão atmosférica foi realizada para remover líquidos de baixo ponto de ebulição. A destilação

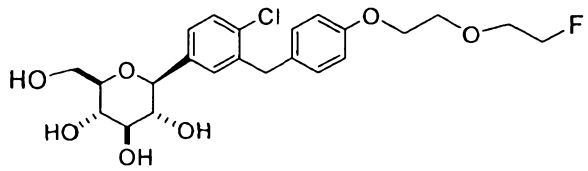
subsequente da mistura sob alvo vácuo foi realizada para obter o composto do título (1,2 g, 14 %) como um óleo claro. A temperatura da cabeça de destilação foi de 110 a 115° C quando o produto estava sendo coletado sob alvo vácuo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 4,52 (dt, 2H, *J1* = 64,0 Hz, *J2* = 5,2 Hz), 3,75 - 3,55 (m, 6H), 3,16 (br s, 1H).

Preparação de 2-(2-fluoroetóxi)etila 4-metilbenzenossulfonato (Intermediário CB)



2-(2-Fluoroetóxi)etanol (0,11 g, 1,0 mmol), cloreto de p-toluenossulfonila (0,19 g, 1,0 mmol), e DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (2 ml) a 0° C. A mistura resultante foi agitada durante 2 h a 0° C, depois do que ela foi submetida diretamente a cromatografia em gel de sílica usando diclorometano como o eluente para fornecer o composto do título (70 mg, 27 %) como um óleo claro. Foi observado que o tamanho da coluna afeta o rendimento da reação, com uma coluna menor fornecendo um melhor rendimento. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,79 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 4,48 (dt, 2H, *J1* = 64,0 Hz, *J2* = 5,6 Hz), 4,17 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,71 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,66 (dt, 2H, *J1* = *5,6* Hz, *J2* = 39,2 Hz), 2,44 (br S, 3H).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-fluoroetóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CC)



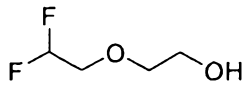
4-metilbenzenossulfonato de 2-(2-fluoroetóxi)etila (52 mg, 0,19 mmol) dissolvido em DMF anidro (3 mL) foi adicionado a um frasco contendo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (57 mg, 0,15

mmol) em DMF (3 mL) na temperatura ambiente. Carbonato de césio (0,12 g, 0,36 mmol) foi adicionado ao frasco, e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi diluída com éter dietílico (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com soluções aquosas de cloreto de amônio (50 mL), bicarbonato de sódio (50 mL), e NaCl (50 mL), seguido por secagem em sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada a vácuo, seguido por TLC preparativa usando 15 % de metanol em diclorometano como a fase móvel para produzir o composto do título (4,5 mg, 5,0 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,30 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 7,17 - 7,12 (br m, 2H), 7,04 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 6,78 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 4,52 (dt, 2H, *J1* = 5,6 Hz, *J2* = 63,6 Hz), 4,33 (br s, 1H), 4,13 (br s, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 4H), 3,81 - 3,67 (m, 5H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,38 - 3,21 (m, 3H), 2,78 (br s, 1H), 1,77 (br s, 2H); LC/MS: massa teórica = 470,15; observada M+1 = 471,6, M+Na = 493,4).

Exemplo 24

A síntese do composto CF dentro da invenção é esboçada na FIG. 23, com os detalhes dados abaixo. As estruturas dos compostos sintetizados neste exemplo foram confirmadas usando os procedimentos analíticos como descrito no Exemplo 18.

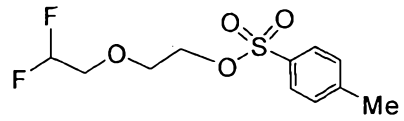
Preparação do (Intermediário CD)



2,2-Difluoroetanol (5,1 g, 63 mmol), trietilamina (6,7 g, 66 mmol), e brometo de tetrabutilamônio (0,40 g, 1,3 mmol) foram misturados durante 5 min na temperatura ambiente. Carbonato de etileno (6,1 g, 69 mmol) foi adicionado e a mistura combinada foi submetida ao refluxo a 100° C durante 18 h. A destilação em pressão atmosférica foi primeiro conduzida para separar líquidos de baixo ponto de ebulição. Depois a destilação foi realizada sob alvo vácuo para produzir o composto do título como um óleo claro (4,7 g, 59 %). A temperatura da cabeça de destilação foi 109 a 113° C

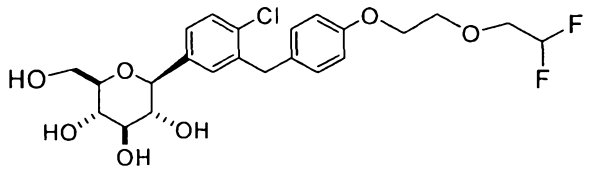
quando o composto do título estava sendo coletado sob alvo vácuo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5,86 (ttd, 1H, *J1* = 73,6 Hz, *J2* = 5,6 Hz, *J3* = 0,8 Hz), 3,74 - 3,61 (m, 6H), 2,65 (br s, 1H).

Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-(2,2-difluoroetóxi)etila (Intermediário CE)



2-(2,2-difluoroetóx)etanol (0,13 g, 1,0 mmol), cloreto de p-toluenossulfonila (0,19 g, 1,0 mmol), e DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (2 ml) a 0° C e agitada durante 2 h nesta temperatura. A mistura de reação foi carregada em uma coluna pequena, que foi eluída com diclorometano para produzir o composto do título como um óleo claro (53 mg, 19 %). Foi observado que o tamanho da coluna afeta o rendimento da reação, com uma coluna menor fornecendo um melhor rendimento. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,78 (d, 2H, *J* = 11,2 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 11,2 Hz), 5,76 (tt, 1H, *J1* = 5,6 Hz, *J2* = 73,6 Hz), 4,17 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,75 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,64 (td, 2H, *J1* = 6,0 Hz, *J2* = 20 Hz), 2,45 (br s, 3H).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2-difluoroetóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CF)



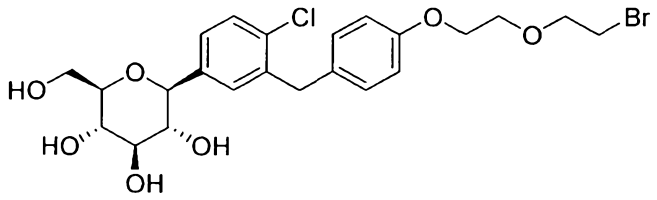
4-metilbenzenossulfonato de 2-(2,2-difluoroetóxi)etila (53 mg, 0,19 mmol) dissolvido em DMF anidro (3 mL) foi adicionado a um frasco de reação contendo (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (57 mg, 0,15 mmol) em DMF (3 mL) na temperatura ambiente. Carbonato de césio (98 mg,

0,30 mmol) foi adicionado ao frasco, e a mistura resultante foi agitada durante 48 h na temperatura ambiente. A reação foi diluída com éter dietílico (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de cloreto de amônio (50 mL), bicarbonato de sódio (50 mL), e NaCl (50 ml), depois do que ela foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *a vácuo.* O resíduo foi purificado por TLC preparativa usando 15 % de metanol em diclorometano como a fase móvel para produzir o composto do título (4,6 mg, 5,0 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,33 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 7,15 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,06 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 6,79 (d, 2H, *J* = 11,6 Hz), 5,86 (tt, 1H, *J1* = 5,2 Hz, *J2* = 66,4 Hz), 4,07 - 3,98 (m, 3H), 3,87 - 3,84 (m, 3 H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,74 (td, 2H, *J1* = 5,6 Hz, *J2* = 18,4 Hz), 3,66 - 3,54 (m, 3 H), 3,30 - 3,36 (m, 2H), 2,78 (br s, 1H), 2,42 (br s, 1H), 1,65 (s, 2H); LC/MS: massa teórica = 488,14; observado M+1 = 489,2, M+Na = 511,4).

Exemplo 25

A síntese do composto CH dentro da invenção é esboçada na FIG. 24, com os detalhes dados abaixo.

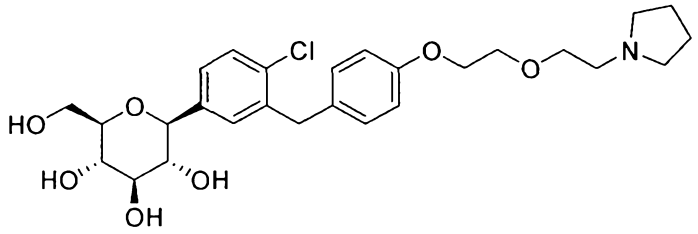
Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-bromoetóxi)etóxi)benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário CG)



A uma suspensão agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (100 mg, 0,26 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) e carbonato de césio (162 mg, 0,52 mmol) foi adicionado 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano (182 mg, 0,79 mmol). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A solução foi diluída com água e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram

concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para fornecer 30 mg de óleo amarelo (21 % de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CH)

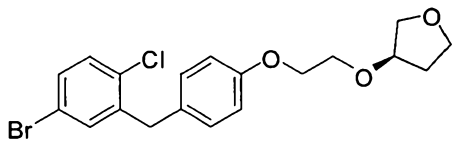


A uma suspensão agitada de (2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-bromoetóxi)etóxi)benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (20 mg, 0,04 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) e carbonato de césio (25 mg, 0,08 mmol) foi adicionado pirrolidina (26 mg, 0,38 mmol). A mistura foi agitada durante 5 h a 50° C. A solução foi diluída com água e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 15 mg de sólido branco (76 % de rendimento; pureza de HPLC: 99 %). tempo de retenção de HPLC: 1,85 min; Módulo de Separações Waters 2695 equipado com um Detector de Arranjo de Fotodiodo Waters 2996 e um Detector ZQ de Micromassa Waters; coluna Waters XTerra C_18 3,5 μm, 20 mm x 2,1 mm, 1,0 mL/min, detecção a 190 ~ 400 nm; gradiente de 1,7 min 10 a 50 % de A, seguido por gradiente de 1,8 min 50 a 95 % de A, retenção de 1 min a 95 % de A; solvente A: 0,045 % de ácido fórmico em acetonitrila; solvente B: 0,1 % de ácido fórmico em Milli-Q water. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,12 - 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 - 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,17 (m, 2H), 4,00 - 4,14 (m, 2H), 3,68 - 3,72 (m, 1H), 3,23 - 3,48 (m, 6H), 2,01 - 2,03 (m, 5H), 1,34 - 1,30 (m, 2H); MS ES^- (m/z): 566 $(M + 45)^-$.

Exemplo 26

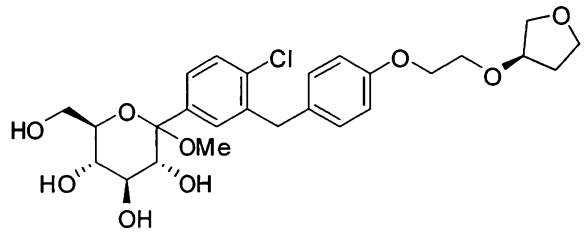
A síntese do composto CK dentro da invenção é esboçada na FIG. 25, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (R)-3-(2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)-etóxi)tetraidrofurano (Intermediário CI)



A uma solução agitada de (R)-tetraidrofuran-3-ol (320 mg, 3,63 mmol) em tetraidrofurano seco (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (145 mg, 3,63 mmol, 60 %) lentamente abaixo de 0° C. A reação foi agitada nesta temperatura durante 30 min e depois 4-metilbenzenossulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etila (intermediário AB) (300 mg, 0,61 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e depois aquecida ao refluxo durante a noite. A reação foi extinta com cloreto de amônio saturado e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada a um óleo amarelo. O óleo bruto foi purificado por cromatografia cintilante para obter 200 mg de óleo incolor (80 % de rendimento).

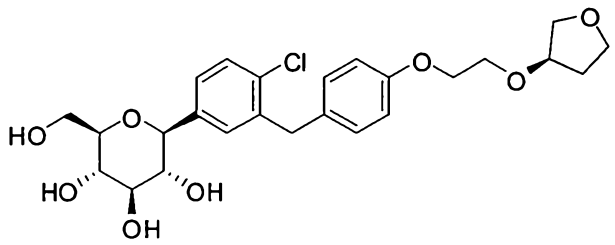
Preparação de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-((R)-tetraidro-furan-3-ilóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário CJ)



A uma solução a -65° C de (R)-3-(2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)etóxi)tetraidrofurano (200 mg, 0,49 mmol) em tolueno anidro/tetraidrofurano (6 mL, v/v = 2:1) foi adicionado às gotas n-butillítio (2,5 M em hexano, 0,3 mL), e a mistura amarela clara foi agitada durante 30

min a -65° C. A mistura foi transferida para uma solução a -65° C de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona (280 mg, 0,73 mmol) em tolueno (4 mL). A mistura foi agitada a -65° C durante 2 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (0,04 mL, 1,7 mmol) em metanol (6 mL), e a mistura foi deixada aquecer até 20° C e agitada durante a noite. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com bicarbonato de sódio saturado, depois com água e depois com salmoura antes da secagem em sulfato de sódio anidro. A remoção dos voláteis forneceu 200 mg de produto sólido bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-((R)-tetraidrofuran-3-ilóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CK)



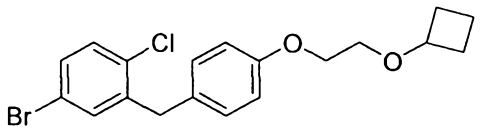
A uma solução a -15° C de produto bruto da etapa anterior (200 mg, ~0,38 mmol) em 1:1 de acetonitrila anidra/diclorometano (4 mL) foi adicionado trietilsilano (0,12 mL, 0,76 mmol). Eterato de dietila de trifluoreto de boro (0,08 mL, 0,57 mmol) foi adicionado às gotas, e depois a mistura foi agitada durante 4 h a -10° C. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado aquoso. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com água e depois com salmoura. O resíduo foi seco em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado a um sólido, que foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer 12 mg de produto puro (pureza de HPLC a: 99 %). Tempo de

retenção de HPLC: 2,2 min; Módulo de Separações Waters 2695 equipado com um Detector de Arranjo de Fotodiodo Waters 2996 e um Detector ZQ de Micromassa Waters; coluna Waters XTerra C_18 3,5 μm, 20 mm x 2,1 mm, 1,0 mL/min, detecção a 190 ~ 400 nm; gradiente de 1,7 min 10 a 50 % de A, seguido por gradiente de 1,8 min 50 a 95 % de A, retenção de 1 min a 95 % de A; solvente A: 0,045 % de ácido fórmico em acetonitrila; solvente B: 0,1 % de ácido fórmico em Milli-Q water. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,11 - 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 - 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,03 - 4,25 (m, 5H),3,71 - 3,89 (m, 8H), 3,32 - 3,34 (m, 3H), 3,27 - 3,32 (m, 1H), 2,02 - 2,05 (m, 2H); MS ES$^-$ (m/z): 539 $(M + 45)^-$.

Exemplo 27

A síntese do composto CM dentro da invenção é dada abaixo.

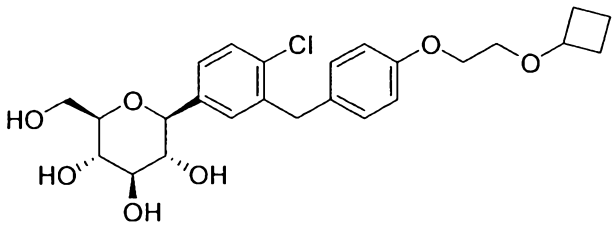
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclobutoxietóxi)-benzil)benzeno (Intermediário CL)



A uma solução de ciclobutanol (260 mg, 3,6 mmol) em tetraidrofurano anidro (4 mL) foi adicionado hidreto de sódio (138 mg, 5,7 mmol) em porções a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 30 min, e depois 4-metilbenzenossulfonato de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)-etila (intermediário AB) (300 mg, 0,6 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi submetida ao refluxo durante 3 h, depois do que TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi extinta com cloreto de amônio saturado, extraída com acetato de etila, lavada com água e depois com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada a um óleo bruto. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna (PE:EA = 10:1) para obter o intermediário CL como um produto oleoso (117 mg, rendimento a: ~49 %).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-

ciclobutoxietóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CM)



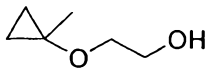
A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclobutóxi-etóxi)benzil)benzeno (110 mg, 0,3 mmol) em tolueno anidro/tetraidrofurano (v/v = 2/1, 2 mL) foi adicionado n-BuLi (0,17 mL, 2,5 M) às gotas a -78° C. A mistura foi agitada durante 30 min e depois transferida para uma solução de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)-tetraidro-2H-piran-2-ona (195 mg, 0,4 mmol) em tolueno anidro (1 mL) a -78° C. A mistura foi agitada a -78° C durante 2 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (54 µL em 1,4 mL de metanol), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Depois água foi adicionada, a fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com bicarbonato de sódio saturado, depois com água e depois com salmoura, e depois secas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para obter o produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em acetonitrila/diclorometano (1,2 mL), trietilsilano (0,3 mL, 1,9 mmol) foi adicionado, a mistura foi esfriada até -40° C, e eterato de dietila de trifluoreto de boro (1,8 µl, 1,4 mmol) foi adicionado rapidamente. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 2 h a 0° C. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado aquoso. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com água e depois com salmoura, e depois seco em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi filtrado, concentrado, e purificado por LC-MS preparativa para obter 16 mg de puro produto. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,25 - 7,34 (m, 3H), 7,09 - 7,11 (m, 2H), 6,81 - 6,83 (m, 2H), 4,01 - 4,09 (m, 6H), 3,85 - 3,88

(m, 1H), 3,65 - 3,70 (m, 3H), 3,37 - 3,44 (m, 3H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 2,18 - 2,23 (m, 2H), 1,90 - 1,95 (m, 2H), 1,55 - 1,72 (m, 1H), 1,48 - 1,53 (m, 1H); MS ES^- (m/z): 523 $(M + 45)^-$; MS ES^+ (m/z): 479 $(M + 1)^+$, 496 $(M + 18)^+$.

Exemplo 28

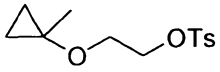
A síntese do composto CP dentro da invenção é esboçada na FIG. 26, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de 2-(1-metilciclopropóxi)etanol (Intermediário CN)



Ao pó de Mg (250 mg, 10,25 mmol) colocado em suspensão em THF (10 mL) foi lentamente adicionado 1,2-dibromoetano (0,7 mL) durante 3 h por intermédio de funil para manter o refluxo suave. Depois de um adicional de 1 h, quando a mistura foi esfriada abaixo de 46° C, 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano (1 g, 5,1 mmol) foi lentamente adicionado durante 1 h para manter a temperatura abaixo de 46° C. Uma porção adicional de THF (5 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada durante a noite a 40 ~ 46° C. A reação foi extinta por adição de cloreto de amônio a 0° C, e a mistura foi agitada durante 2 h antes que ela fosse transferida para um extrator e separada. A camada orgânica foi concentrada sob vácuo, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas para obter o produto bruto como um óleo amarelo (0,32 g, bruto), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

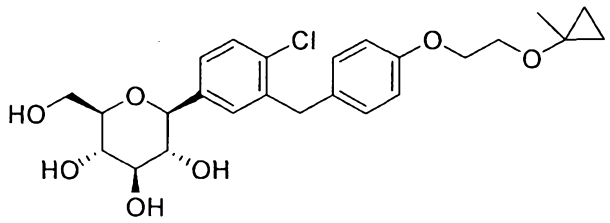
Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-(1-metilciclo-propóxi)etila (Intermediário CO)



Ao 2-(1-metilciclopropóxi)etanol bruto da etapa anterior (0,32 g) em uma mistura de hidróxido de sódio 4,6 N (6,3 mL, 2,52 mmol) e tetraidrofurano (3 mL) foi adicionado cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila

(2,1 g, 11,2 mmol) em diclorometano (6 mL) a 0 a 5° C. A solução foi agitada durante 3 h a 0 a 5° C, e depois extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, e concentrada para obter o produto bruto (100 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(1-metil-ciclopropóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CP)



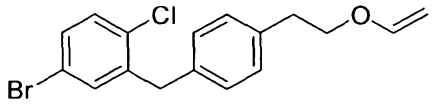
A uma suspensão agitada de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-hidroxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (intermediário D1) (140 mg, 0,26 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) e carbonato de césio (130 mg, 0,4 mmol) foi adicionado 4-metilbenzenossulfonato de 2-(1-metilciclopropóxi)etila (54 mg, 0,20 mmol). A mistura foi agitada durante a noite a 50° C. A solução foi diluída com água e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer 30 mg de sólido branco (31 % de rendimento; pureza de HPLC a 97,5 %). Tempo de retenção de HPLC: 3,27 min; Módulo de Separações Waters 2695 equipado com um Detector de Arranjo de Fotodiodo Waters 2996 e um Detector ZQ de Micromassa Waters; coluna Waters XTerra C_18 5 μm, 50 mm x 2,1 mm, 1,0 mL/min, detecção a 190 ~ 400 nm; gradiente de 6 min 10 a 95 % de A, seguido por gradiente de 8 min a 95 % de A, retenção de 1 min a 95 % de A; solvente A: 0,045 % de ácido fórmico em acetonitrila; solvente B: 0,1 % de ácido fórmico em Milli-Q water.. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,12 - 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 - 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,64

(s, 1H), 4,02 - 4,12 (m, 5H), 3,81 - 3,91 (m, 3H), 3,71 - 3,73 (m, 1H), 3,28 - 3,48 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 0,81 - 0,83 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 0,44 - 0,46 (m, 2H); MS ES^- (m/z): 523 $(M + 45)^-$.

Exemplo 29

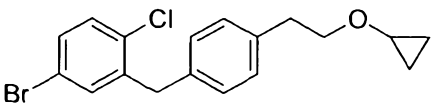
A síntese do composto CT dentro da invenção é esboçada na FIG. 27, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(vinilóxi)etil)benzil)-benzeno (Intermediário CQ)



A uma solução de 2-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)etanol (intermediário BH) (500 mg, 1,46 mmol), $[IrCl(cod)]_2$ (9,8 mg, 0,015 mmol) e carbonato de sódio (93 mg, 0,87 mmol) em tolueno (2 mL) foi adicionado acetato de vinila (0,27 mL, 2,91 mmol) sob argônio. A mistura de reação foi aquecida até 100° C e agitada durante 2 h. A solução foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e depois diluída com 50 mL de acetato de etila. A mistura foi lavada com água (20 mL) e depois com salmoura (20 mL), e seca em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (eluente EA:PE:Et_3N = 1:20:0,01) para fornecer 445 mg de sólido amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,22 ~ 7,14 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,40 (dd, J = 14,4 e 6,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 14,4 e 2,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 6,8 e 2,0 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

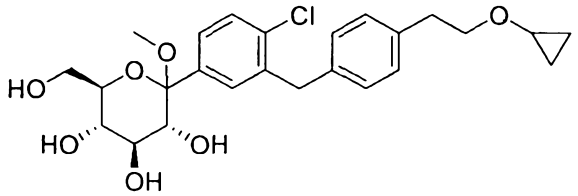
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxietil)-benzil)benzeno (Intermediário CR)



A uma mistura agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(vinilóxi)-etil)benzil)benzeno (100 mg, 0,27 mmol) e Et_2Zn (0,68 mL, 0,68 mmol, 1,0 M em hexano) em éter etílico seco (2 mL) foi adicionado diiodometano (0,06

mL, 0,68 mmol) às gotas durante 20 min na temperatura ambiente sob argônio. Depois de agitar durante a noite, a mistura de reação foi vertida lentamente na solução de cloridrato diluída gelada com agitação. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL) e depois com salmoura (10 mL), e depois secas em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por TLC preparativa (eluente EA:PE = 1:25) para obter o intermediário CR (86 mg) como um óleo amarelo claro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,32 ~ 7,24 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,32 ~ 3,29 (m, 1H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 0,570,44 (m, 4H).

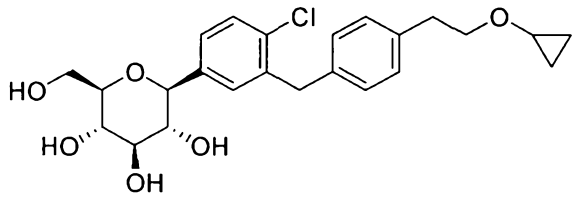
Preparação de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropóxi-etil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário CS)



A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropóxi-etil)benzil)benzeno (105 mg, 0,29 mmol) em tolueno anidro/THF (1,2 mL, v/v = 2:1) foi adicionado às gotas n-BuLi (2,5 M em hexano, 0,14 mL) a -65° C, e a mistura foi agitada durante 30 min a -65° C. Depois uma solução a -65° C de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)-metil)tetraidro-2H-piran-2-ona (148 mg, 0,32 mmol) em tolueno (1,2 mL) foi adicionado às gotas durante 15 min. A mistura foi agitada a -65° C durante 3 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (0,04 mL, 0,60 mmol) em metanol (1 mL), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases

orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato saturado, depois com água, e depois com salmoura, e secas em sulfato de sódio. A remoção dos voláteis forneceu um resíduo (134 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CT)

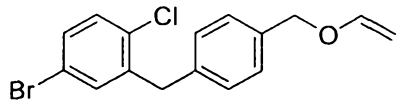


A uma solução a -15° C de produto bruto da etapa anterior (134 mg, 0,28 mmol) em acetonitrila anidra/diclorometano (2 mL, 1:1) foi adicionado trietilsilano (0,18 mL, 1,12 mmol). Depois $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,11 mL, 0,84 mmol) foi adicionado às gotas, e a mistura foi agitada durante 3 h a -15° C. A reação foi extinta com bicarbonato saturado aquoso e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com água, depois com salmoura, e seco em sulfato de sódio. A amostra foi concentrada e purificada por HPLC-MS preparativa para fornecer 42 mg de sólido branco. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,37 ~ 7,28 (m, 3H), 7,12 (s, 4H), 4,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 ~ 4,03 (dd, J = 24,4 e 14,8 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,72 ~ 3,68 (m, 3H), 3,48 ~ 3,39 (m, 3H), 3,32 ~ 3,28 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 0,47 ~ 0,44 (m, 4H); MS ESI (m/z): 449 $[M + H]^+$, calc. 448.

Exemplo 30

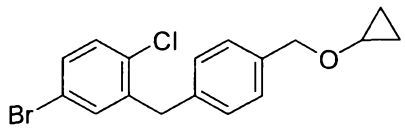
A síntese do composto CX dentro da invenção é esboçada na FIG. 28, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(viniloximetil)benzil)-benzeno (Intermediário CU)



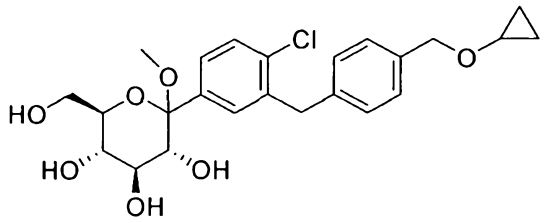
A uma solução de (4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)metanol (intermediário AK) (1,5 g, 4,81 mmol), $[IrCl(cod)]_2$ (31 mg, 0,046 mmol) e carbonato de sódio (0,29 g, 2,73 mmol) em tolueno (6 mL) foi adicionado acetato de vinila (0,84 mL, 9,10 mmol) sob argônio. A mistura de reação foi aquecida até 100° C e agitada durante 4 h. A solução foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e depois diluída com 50 mL de acetato de etila. A mistura foi lavada com água (20 mL) e depois com salmoura (20 mL), e seca em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (eluente EA:PE:Et_3N = 1:30:0,01) para fornecer 1,09 g de sólido branco. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,36 ~ 7,28 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 6,61 (dd, J = 14,4 e 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,37 ~ 4,33 (dd, J = 14,4 e 2,4 Hz, 1H), 4,14 ~ 4,12 (dd, J = 6,8 e 2,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(ciclopropoximetil)-benzil)benzeno (Intermediário CV)



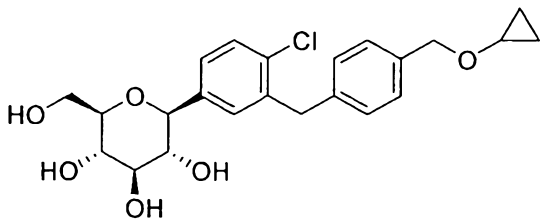
A uma mistura agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(viniloximetil)benzil)benzeno (0,7 g, 2,07 mmol) e Et_2Zn (5,18 mL, 5,18 mmol, 1,0 M em hexano) em éter etílico seco (10 mL) foi adicionado diiodometano (0,42 mL, 5,18 mmol) às gotas durante 20 min na temperatura ambiente sob argônio. Depois de agitar durante a noite, a mistura de reação foi vertida lentamente em solução de cloridrato diluída gelada com agitação. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e depois com salmoura (20 mL), e depois secas em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (eluente EA:PE = 1:200) para obter o intermediário CV (0,6 g) como um óleo incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,33 ~ 7,24 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,40 ~ 3,37 (m, 1H), 0,69 ~ 0,49 (m, 4H).

Preparação de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(ciclopropóxi-metil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário CW)



A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoximetil)benzil)benzeno (0,6 g, 1,71 mmol) em tolueno anidro/THF (6 mL, v/v = 2:1) foi adicionado às gotas n-BuLi (2,5 M em hexano, 0,82 mL) a -65° C, e a mistura foi agitada durante 30 min a -65° C. Depois uma solução a -65° C de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil) tetraidro-2H-piran-2-ona (0,87 g, 1,88 mmol) em tolueno (6 mL) foi adicionado às gotas durante 15 min. A mistura foi agitada a -65° C durante 3,5 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (0,23 mL, 3,58 mmol) em metanol (6 mL), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato saturado, depois com água, e depois com salmoura, e secas em sulfato de sódio. A remoção dos voláteis forneceu um resíduo (0,75 g), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(ciclopropoximetil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto CX)

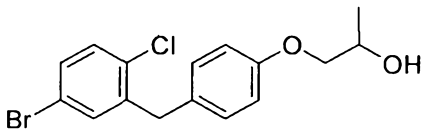


A uma solução a -15° C de produto bruto da etapa anterior (0,75 g, 1,61 mmol) em acetonitrila anidra/diclorometano (6 mL, 1:1) foi adicionado trietilsilano (1,01 mL, 6,42 mmol). Depois $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,61 mL, 4,81 mmol) foi adicionado às gotas, e a mistura foi agitada durante 3 h a -15° C. A reação foi extinta com bicarbonato saturado aquoso e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com água, depois com salmoura, e seco em sulfato de sódio. A amostra foi concentrada e purificada por HPLC-MS preparativa para fornecer 0,35 g de sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,38 ~ 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,13 ~ 4,07 (m, 3H), 3,91 ~ 3,88 (m, 1H), 3,73 ~ 3,68 (m, 1H), 3,49 ~ 3,35 (m, 4H), 3,32 ~ 3,28 (m, 1H), 0,61 ~ 0,47 (m, 4H); MS ESI (m/z): 435 $[M + H]^+$, calc. 434.

Exemplo 31

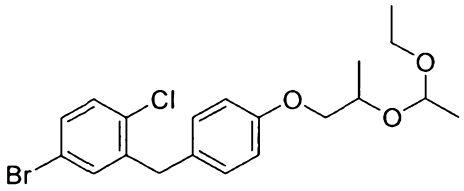
A síntese do composto DC dentro da invenção é dada abaixo.

Preparação de 1-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)propan-2-ol (Intermediário CY)



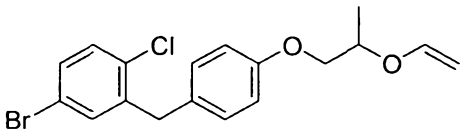
A uma solução de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenol (intermediário H) (3 g, 10,1 mmol) e carbonato de césio (6,6 g, 20,1 mmol) em N,N-dimetilacetamida (30 mL), 1-bromopropan-2-ol (2,8 g, 20,1 mmol) foi adicionado. A solução foi aquecida até 80° C e agitada durante a noite. Depois a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água, extraída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônio sódico e depois com salmoura, e seca em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna ao intermediário CY (2,95 g, rendimento a: 82 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,24 - 7,32 (m, 3H), 7,12 - 7,14 (m, 2H), 6,87 - 6,89 (m, 2H), 4,20 - 4,24 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94 - 3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,82 (m, 1H), 1,29 - 1,31 (m, 3H).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(1-etoxietóxi)-propóxi)benzil)benzeno (Intermediário CZ)



A uma solução de 1-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenóxi)propan-2-ol (857 mg, 2,4 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado éter etil vinílico (1,2 mL, 12 mmol) e p-toluenossulfonato de piridínio (24 mg), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h, depois do que o material de partida foi completamente consumido como determinado por TLC (eluente PE:EA = 1:1). Bicarbonato de sódio sólido (5 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 10 min. Água (25 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com cloreto de sódio, e seca em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna para obter o intermediário CZ (900 mg, rendimento de 87 %) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,11 (m, 2H), 6,85 - 6,87 (m, 2H), 4,86 - 4,94 (m, 1H), 4,10 - 4,13 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,84 - 3,99 (m, 1H), 3,69 - 3,72 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 1,19 - 1,37 (m, 9H).

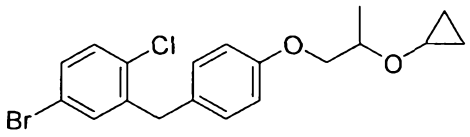
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(viniloxi)propóxi)-benzil)benzeno (Intermediário DA)



A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(1-etoxietóxi)-propóxi)benzil)-benzeno (550 mg, 1,3 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0° C sob argônio foi adicionado trietilamina (0,2 mL, 2,2 mmol), seguido por sulfonato de trimetilsililtrifluorometano (240 mg, 2,2 mmol). Depois de 1 h, hidróxido de sódio 1,0 M (4 mL) foi adicionado, seguido por éter dietílico (20 mL). A fase orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada a

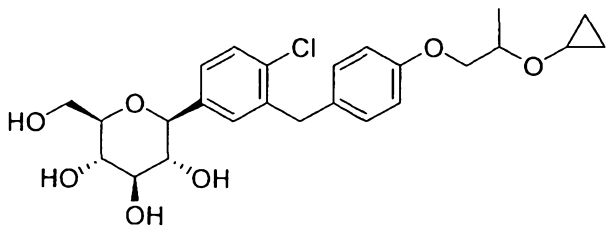
um óleo, que foi purificado por cromatografia em coluna (PE/EA = 10:1) para obter o intermediário DA (290 mg, rendimento de 59 %).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxipropóxi)-benzil)benzeno (Intermediário DB)



A uma solução de zinco de dietila (1,9 mL, 1,0 M em hexano) em diclorometano (10 mL) a 0° C sob argônio foi adicionado lentamente diiodometano (0,15 mL) em diclorometano (2 mL). Depois de agitar durante 30 min, 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-(viniloxi)propóxi)benzil)benzeno (290 mg, 0,76 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite, e depois extinta com cloreto de amônio saturado aquoso. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado aquoso e depois com salmoura, e depois seca em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por TLC preparativa para obter o intermediário DB como um óleo (200 mg, rendimento de 66 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,10 - 7,12 (m, 2H), 6,87 - 6,89 (m, 2H), 3,90 - 4,01 (m, 5H), 3,47 - 3,48 (m, 1H), 1,31 - 1,33 (m, 3H), 0,64 (m, 2H), 0,50 - 0,53 (m, 2H).

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxipropóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto DC)



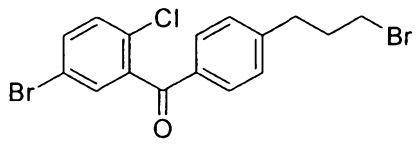
A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxipropóxi)benzil)benzeno (180 g, 0,45 mol) em tolueno

anidro/tetraidrofurano (v/v = 2:1, 1 mL), n-BuLi (0,22 mL, 2,5 M em hexano) foi adicionado às gotas a -78° C. A mistura foi agitada durante 30 min, e depois transferida para uma solução de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona (276 mg, 0,6 mmol) em tolueno anidro (1 mL) a -78° C. A mistura foi agitada a -78° C durante 2 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (60 µL em 1,2 mL metanol), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Depois água foi adicionada, a fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com bicarbonato de sódio saturado, depois com água e depois com salmoura, e depois seca em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi filtrado e concentrado para obter o produto bruto, que depois foi dissolvido em acetonitrila/diclorometano (2 mL, 1:1). Trietilsilano (0,3 mL, 1,9 mmol) foi adicionado, a mistura foi esfriada até -40° C, e eterato de dietila de trifluoreto de boro (1,8 µl, 1,4 mmol) foi adicionado rapidamente. Depois da adição, a mistura foi agitada durante 2 h a 0° C. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado aquoso. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila e lavado com água e depois com salmoura, e depois seco em sulfato de sódio anidro. O resíduo foi filtrado, concentrado, e purificado por LC-MS preparada para obter o composto DC (7,2 mg). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,11 - 7,13 (m, 2H), 6,83 - 6,85 (m, 2H), 3,88 - 4,12 (m, 7H), 3,69 - 3,73 (m, 1H), 3,40 - 3,53 (m, 4H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 1,27 - 1,29 (d, J = 8 Hz, 3H), 0,48 - 0,60 (m, 4H); MS ES$^+$ (m/z): 523 $(M + 45)^-$; MS ES$^+$ (m/z): 479 $(M + 1)^+$, 496 $(M + 18)^+$.

Exemplo *32*

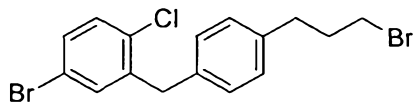
A síntese do composto DJ dentro da invenção é esboçada na FIG. 29, com os detalhes dados abaixo.

Preparação de (5-bromo-2-clorofenil)(4-(3-bromopropil)fenil)-metanona (Intermediário DD)



A uma suspensão agitada de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico (2,31 g, 9,80 mmol) e cloreto de oxalila (1,41 g, 11,11 mmol) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi adicionado 0,05 mL de DMF. Uma vez que a evolução vigorosa de gás cessou, a reação foi agitada durante a noite e depois os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O cloreto de 5-bromo-2-clorobenzoíla bruto resultante foi dissolvido em diclorometano (30 mL), e a solução foi esfriada de 0 a 5° C. Depois $AlCl_3$ (1,31 g, 9,8 mmol) foi adicionado em porções, a mistura foi agitada durante 30 min, e (3-bromopropil)benzeno (1,50 g, 6,53 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado. A solução de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 4 h. A reação foi extinta vertendo-se em água gelada. A suspensão foi diluída com água e extraída 3 X com CH_2Cl_2. Os extratos orgânicos combinados foram lavados 2 X com HCl 1N, 1 X com água, 2 X com NaOH 1 M , e 2 X com salmoura, e depois secos em Na_2SO_4. Depois da remoção dos voláteis, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (eluente EA:PE = 1:20) para obter o intermediário DD (2,4 g) como um óleo amarelo claro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,68 ~ 7,66 (d, 2H), 7,50 ~ 7,47 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28 ~ 7,19 (m, 3H), 3,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,17 ~ 2,10 (m, 2H).

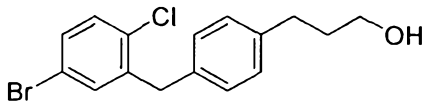
Preparação de 4-bromo-2-(4-(3-bromopropil)benzil)-1-clorobenzeno (Intermediário DE)



A uma solução agitada de Et_3SiH (1,4 mL, 8,50 mmol) e (5-bromo-2-clorofenil)(4-(3-bromopropil)fenil)metanona (2,36 g, 5,67 mmol)

em TFA (10 mL) a 30° C foi adicionado CF_3SO_3H (0,05 mL). Dentro de alguns minutos a temperatura da solução aumentou fazendo com que ela refluxasse violentamente. Depois de agitar durante 2,5 h, Et_3SiH adicional (0,45 mL, 2,85 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até 50° C. Depois de agitar durante 4,5 h a reação foi completada, e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi vertido em salmoura e extraído 3 X com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 3 X com água, 2 X com Na_2CO_3 aquoso e 2 X com salmoura, e secas em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo (2,3 g) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

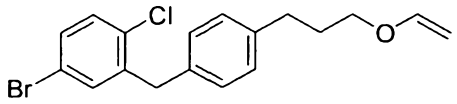
Preparação de 3-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)propan-1-ol (Intermediário DF)



A uma solução de 4-bromo-2-(4-(3-bromopropil)benzil)-1-clorobenzeno (2,3 g, 5,7 mmol) em DMF (12 mL) foi adicionado acetato de sódio (0,7 g, 8,5 mmol). A solução foi aquecida até 90° C e agitada durante a noite. Água (50 mL) e acetato de etila (100 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com NH_4Cl saturado, depois com água e depois com salmoura, e seca em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter um óleo amarelo (2,3 g), que foi dissolvido em uma mistura de THF:MeOH:H_2O (v/v/v = 3:5:2, 10 mL). Hidróxido de sódio (0,3 g, 7,23 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1,5 h. A reação foi extinta com 20 mL de água, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloridrato diluído 2 N (2 x 20 mL), depois com água e depois com salmoura, e depois secas em sulfato de sódio. Depois da concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente EA:PE = 5:1) para obter o intermediário DF (1,6 g) como

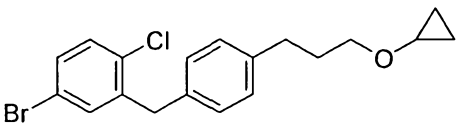
um óleo amarelo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,32 ~ 7,25 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95 ~ 1,88 (m, 2H).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(3-(viniloxi)propil)-benzil)benzeno (Intermediário DG)



A uma solução de 3-(4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenil)propan-1-ol (0,88 g, 2,59 mmol), $[IrCl(cod)]_2$ (17 mg, 0,026 mmol) e carbonato de sódio (0,17 g, 1,56 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionado acetato de vinila (0,48 mL, 5,18 mmol) sob argônio. A mistura de reação foi aquecida até 100° C e agitada durante 5 h. A solução foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, e depois diluída com 60 mL de acetato de etila. A mistura foi lavada com água (20 mL) e depois com salmoura (20 mL), e seca em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna (eluente EA:PE:Et_3N = 1:30:0,01) para fornecer 0,75 g de sólido branco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,29 ~ 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,50 (dd, J = 14,4 e 6,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 14,4 e 2,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,00 (dd, J = 6,8 e 2,0 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 ~ 1,96 (m, 2H).

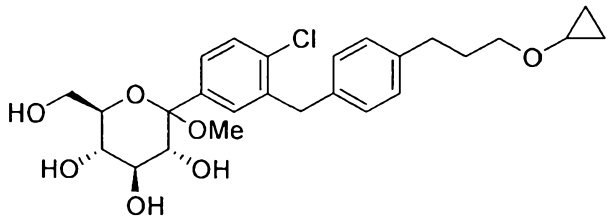
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(3-ciclopropoxipropil)-benzil)benzeno (Intermediário DH)



A uma mistura agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(3-(viniloxi)-propil)benzil)benzeno (0,75 g, 2,04 mmol) e Et_2Zn (5,11 mL, 5,11 mmol, 1,0 M em hexano) em éter etílico seco (10 mL) foi adicionado diiodometano (0,41 mL, 5,11 mmol) às gotas durante 20 min na temperatura ambiente sob argônio. Depois de agitar durante a noite, a mistura de reação foi vertida

lentamente na solução de cloridrato diluída gelada com agitação. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e depois com salmoura (20 mL), e depois secas em sulfato de sódio. O resíduo foi concentrado e purificado por TLC preparativa (eluente EA:PE = 1:40) para obter o intermediário DH (0,64 g) como um óleo amarelo claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,32 ~ 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,31 ~ 3,26 (m, 1H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93 ~ 1,86 (m, 2H), 0,61 ~ 0,45 (m, 4H).

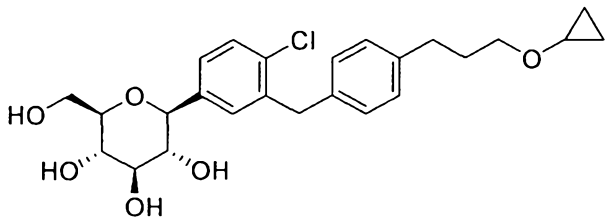
Preparação de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3- ciclopropóxi-propil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário DI)



A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(3-ciclopropóxi-propil)benzil)benzeno (0,64 g, 1,69 mmol) em tolueno anidro/THF (6 mL, v/v = 2:1) foi adicionado às gotas n-BuLi (2,5 M em hexano, 0,81 mL) a -65° C, e a mistura foi agitada durante 30 min a -65° C. Depois uma solução a -65° C de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)-metil) tetraidro-2H-piran-2-ona (0,86 g, 1,85 mmol) em tolueno (6 mL) foi adicionado às gotas durante 15 min. A mistura foi agitada a -65° C durante 3,5 h até que o material de partida fosse consumido. A reação foi extinta com ácido metanossulfônico (0,23 mL, 3,58 mmol) em metanol (6 mL), e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato saturado, depois com água, e depois com salmoura, e secas em sulfato de sódio. A remoção dos

voláteis forneceu um resíduo (0,73 g), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(3-ciclopropoxipropil)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Composto DJ)

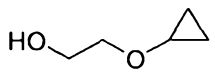


A uma solução a -15° C de produto bruto da etapa anterior (0,60 g, 1,22 mmol) em acetonitrila anidra/diclorometano (6 mL, 1:1) foi adicionado trietilsilano (0,78 mL, 4,87 mmol). Depois $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,46 mL, 3,65 mmol) foi adicionado às gotas, e a mistura foi agitada durante 3 h a -15° C. A reação foi extinta com bicarbonato saturado aquoso e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com água, depois com salmoura, e seco em sulfato de sódio. A amostra foi concentrada e purificada por HPLC-MS preparativa para fornecer 0,29 g de sólido branco. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,38 ~ 7,29 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 ~ 4,03 (dd, J = 24,4 e 14,8 Hz, 2H), 3,91 ~ 3,88 (m, 1H), 3,73 ~ 3,68 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,47 ~ 3,40 (m, 3H), 3,30 ~ 3,27 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,87 ~ 1,80 (m, 2H), 0,54 ~ 0,44 (m, 4H); MS ESI (m/z): 463 $[M + H]^+$, calc. 462.

Exemplo *33*

A síntese do complexo DM dentro da invenção é esboçada na FIG. 30, com os detalhes dados abaixo.

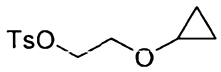
Preparação de 2-ciclopropoxietanol (Intermediário BO)



A uma suspensão de pó de Mg (86,7 g, 3,6 mol) e I_2 (catalítico) em THF anidro (0,7 L) foi adicionado lentamente 1,2-

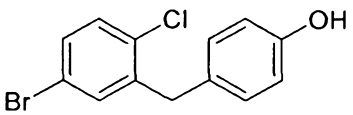
dibromoetano (460 g, 2,4 mol) em THF anidro (2 L) em uma taxa que manteve a temperatura de reação entre 40 a 55° C. Uma solução de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (100 g, 0,56 mol) em THF anidro (750 mL) foi adicionada às gotas, e a mistura de reação foi mantida entre 40 a 55° C durante 16 h. A reação foi extinta por adição de uma solução aquosa de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, e concentrada para fornecer o intermediário BO (27 g) como óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de 4-metilbenzenossulfonato de 2-ciclopropoxietila (Intermediário BP)



A uma solução agitada de hidróxido de sódio (32 g, 0,8 mol) em água (180 mL) e THF (180 mL) foi adicionado 2-ciclopropoxietanol bruto da etapa anterior (27 g, 0,26 mol) entre -5 a 0° C. Uma solução de cloreto de p-toluenossulfonila (52 g, 0,27 mol) em THF (360 mL) foi adicionada às gotas, e a mistura de reação foi mantida entre -5 a 0° C durante 16 h. A mistura de reação depois foi incubada na temperatura ambiente durante 30 min, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 1,0 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4 e concentradas para obter o intermediário bruto BP como um óleo amarelo (53,3 g), que foi usado para a preparação do intermediário DK abaixo sem purificação adicional.

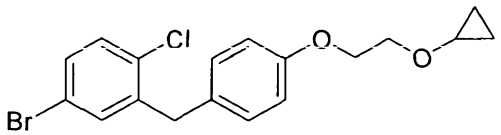
Preparação de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenol (Intermediário H)



A uma solução agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibenzil)benzeno (intermediário B) (747 g, 2,31 mol) em diclorometano foi adicionado lentamente tribrometo de boro (1,15 kg, 4,62 mol) a -78° C. A

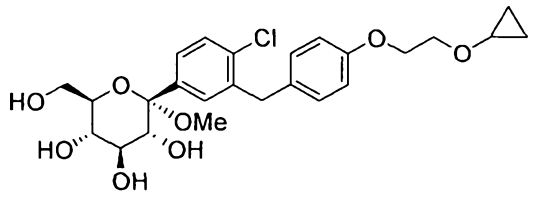
mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Quando a reação foi completada conforme medida por TLC, a reação foi extinta com água. A mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado, depois com água, e depois com salmoura, e seca em Na_2SO_4. O resíduo foi concentrado e depois recristalizado em éter de petróleo para obter o intermediário H como um sólido branco (460 g, rendimento de 68 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,23 ~ 7,29 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxietóxi)-benzil)benzeno (Intermediário DK)



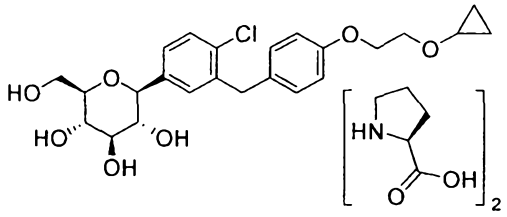
Uma mistura de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenol (56,7 g, 210 mmol) e Cs_2CO_3 (135 g, 420 mmol) em DMF (350 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min, e depois 4-metilbenzenossulfonato de 2-ciclopropoxietila (intermediário BP bruto da segunda etapa precedente acima) (53,3 g, 210 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, e depois diluída com água (3 L) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, depois com salmoura, e seca em Na_2SO_4. O resíduo foi concentrado e depois purificado por cromatografia cintilante em coluna em gel de sílica (eluente PE:EA = 10:1) para fornecer o intermediário DK como um líquido (51 g, rendimento de 64 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,22 ~ 7,29 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,38 ~ 3,32 (m, 1H), 0,62 ~ 0,66 (m, 2H), 0,49 ~ 0,52(m, 2H).

Preparação de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol (Intermediário DL)



A uma solução agitada de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)benzeno (213 g) em THF anidro/tolueno (1:2 v/v, 1,7 L) sob argônio foi adicionado n-BuLi (2,5 M em hexano, 245,9 mL) às gotas a -60 ± 5° C. A mistura foi agitada durante 30 min, e depois transferida para uma solução agitada de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona (310,5 g) em tolueno (1,6 L) a -60 ± 5° C. A mistura de reação foi continuamente agitada a -60 ± 5° C durante 1 h antes de extinguir com uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado (1,5 L). A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 L), secas em Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi dissolvido em metanol (450 mL), e ácido metanossulfônico (9,2 mL) foi adicionado a 0° C. A solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 20 h. A reação foi extinta com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (50 g) em água (500 mL) e depois água adicional (900 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 1,0 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na_2SO_4, e concentradas. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, complexo de bis(L-prolina) (Complexo DM)



A uma solução agitada de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol bruto da etapa anterior em CH_2Cl_2/CH_3CN (1:1, 1,3 L) a -5° C foi adicionado trietilsilano (28,2 mL, 563 mmol), seguido por $BF_3 \cdot Et_2O$ (52,3 mL, 418,9 mmol). A reação foi agitada durante 16 h enquanto a temperatura foi deixada aquecer gradualmente até a temperatura ambiente. A reação foi extinta por adição de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado a pH 8,0. Os voláteis orgânicos foram removidos sob vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (2,25 L) e água (2,25 L). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o produto bruto (230 g, pureza a 82,3 %). Ao produto bruto foi adicionado L-prolina (113,7 g) em $EtOH/H_2O$ (15:1 v/v, 2,09 L), e a mistura foi agitada a 80° C durante 1 h até que ser tornou uma solução clara. Hexano (3,0 L) foi adicionado às gotas durante 50 min, enquanto a temperatura foi mantida a cerca de 60° C. A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e lavado com $EtOH/H_2O$ (15:1 v/v, 2 x 300 mL), hexano (2 x 900 mL), e seco a 45° C sob vácuo durante 10 h para fornecer o complexo DM puro como um sólido branco (209 g; pureza de HPLC a 99,2 % (UV)). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,25 ~ 7,34 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03 ~ 4,11 (m, 5H), 3,96 ~ 4,00 (m, 2H), 3,83 ~ 3,90 (m, 3H), 3,68 ~ 3,72 (m, 1H), 3,36 ~ 3,46 (m, 6H), 3,21 ~ 3,30 (m, 3H), 2,26 ~ 2,34 (m, 2H), 2,08 ~ 2,17 (m, 2H),1,94 ~ 2,02 (m, 4H), 0,56 ~ 0,57 (m, 2H), 0,52 ~ 0,53 (m, 2H).

Complexo DM cristalino foi analisado por difração de pó de raio X usando radiação $CuK_{\alpha 1}$. O padrão de difração é mostrado na FIG. 31 e resumido na Tabela 1 (apenas picos até 30° em 2θ são listados). O ponto de fusão do complexo DM foi determinado por calorimetria de varredura diferencial (DSC) como 151 ± 1° C (avaliado como temperatura de início;

aquecimento de 50° C a 200° C a 10° C/min). O espectro de DSC é mostrado na FIG. 32.

Tabela 1

Posição [°2θ]	Espaçamento d [Å]	Intensidade Relativa [%]
4,08	21,62	100,0
6,04	14,63	8,1
7,50	11,77	5,3
9,88	8,95	2,3
12,31	7,18	9,9
14,22	6,22	6,7
16,44	5,39	16,3
17,18	5,16	30,9
17,89	4,96	9,6
18,47	4,80	4,1
18,97	4,67	4,0
19,85	4,47	7,7
20,60	4,31	14,1
21,10	4,21	14,8
21,88	4,06	5,9
22,72	3,91	2,7
23,38	3,80	2,8
24,49	3,63	2,1
25,17	3,54	2,5
26,43	3,37	1,4
26,97	3,30	3,1
28,36	3,14	2,2
29,23	3,05	1,6

Exemplo 34

Os efeitos inibitórios de SGLT dos compostos da presente invenção foram demonstrados pelos seguintes procedimentos.

Preparação de vetor de expressão SGLT2 humano

Um clone de cDNA de tamanho natural que expressa SGLT2 humano (GenScript Corporation) foi subclonado em sítios Hind III e Not I do vetor de expressão pEAK15. Clones que abrigam as inserções de cDNA foram identificados por análise de restrição.

Preparação de uma linhagem celular que expressa estavelmente SGLT2 humano

Plasmídeo contendo SGLT2 humano foi linearizado com Nsi I e purificado por eletroforese em gel de agarose. Usando Reagente de Transfecção Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corporation), o DNA foi transfectado em células HEK293.ETN e cultivado em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) contendo 10 % de soro bovino fetal

(FBS) a 37° C sob CO_2 a 5 % durante 24 h. Transfectantes foram selecionados no mesmo meio de crescimento suplementado com puromicina (Invitrogen Corporation) durante duas semanas. Células resistentes à puromicina foram recuperadas e semeadas em uma placa de 96 reservatórios nova (única célula por reservatório) e cultivadas na presença de puromicina até que as células tornassem confluentes. Clones resistentes à puromicina foram avaliados quanto à atividade de SGLT2 no ensaio de captação de metil-α-D-[U-^{14}C]glucopiranosídeo descrito abaixo. O clone que exibiu a razão sinal análitico-para-sinal de fundo mais alta foi usado para o ensaio de captação de metil-α-D[U-^{14}C]glucopiranosídeo.

Preparação de células que expressam SGLT1 humano

cDNA de SGLT1 humano de tamanho natural no vetor de expressão pDream2.1 foi obtido da GenScript Corporation e propagado em cepa de *Escherichia coli* DH5α usando meio Luria-Bertani (LB) contendo ampicilina. O DNA plasmídico foi isolado usando o QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN Inc.). O DNA plasmídico de expressão de SGLT1 humano foi transfectado em células COS-7 (American Type Culture Collection) usando Reagente de Transfecção de Lipofectamine 2000 de acordo com um protocolo sugerido pelo fabricante. As células transfectadas foram armazenadas em DMEM contendo 10 % de sulfóxido de dimetila (DMSO) a -80° C.

Ensaio de captação de metil-α-D-[U-^{14}C]glucopiranosídeo

Células que expressam SGLT1 ou SGLT2 foram semeadas em placas cintilantes de 96 reservatórios ScintiPlate (PerkinElmer, Inc.) em DMEM contendo 10 % de FBS (1 x 10^5 células por reservatório em 100 µl de meio) incubadas a 37° C sob CO_2 a 5 % durante 48 h antes do ensaio. As células foram lavadas duas vezes com 150 µl de tampão de sódio (137 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 2,8 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgCl_2$, 10 mM de ácido tris(hidroximetil)aminometano/N-2-hidroxietilpiperazino-N'- etanossulfônico [Tris/Hepes], pH 7,2) ou tampão isento de sódio (137 mM de N-

metilglucamina, 5,4 mM de KCl, 2,8 mM de $CaCl_2$, 1,2 mM de $MgCl_2$, 10 mM de Tris/Hepes, pH 7,2). O composto de teste em 50 µl cada de tampão de sódio ou isento de sódio contendo 40 µCi/ml de metil-α-D-[U-^{14}C]glucopiranosídeo (Amersham Biosciences/GE Healthcare), com (símbolos em parênteses) ou sem (símbolos sem parênteses) 25 % de soro humano, foi adicionado por reservatório de uma placa de 96 reservatórios e incubado a 37° C com agitação durante 2 h (ensaio de SGLT1) ou 1,5 h (ensaio de SGLT2). As células foram lavadas duas vezes com 150 µl de tampão de lavagem (137 mM de N-metilglucamina, 10 mM de Tris/Hepes, pH 7,2) e a captação de metil-α-D-[U-^{14}C]glucopiranosídeo foi quantificada usando um contador de cintilação TopCount (PerkinElmer, Inc.). A captação de glucopiranosídeo dependente de sódio foi medida subtraindo-se os valores obtidos com tampão isento de sódio daqueles obtidos usando tampão de sódio (média de determinações em triplicata).

Tabela 2

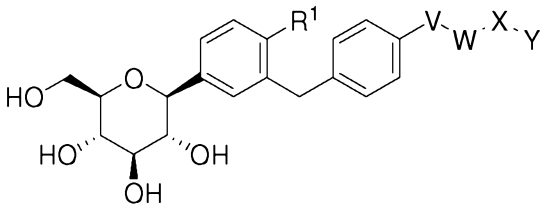
	IC_{50}*	
Composto	SGLT2	SGLT1
M	+	++
P	(+)	(++)
R	(+)	(++)
T	(+)	(+++)
X	(+)	(++)
Z	(+)	(+++)
AD	(+)	(++)
AV	(+)	(+++)
BN	(+)	(+++)
BQ	(+)	(++)
BT	(+)	(++)
BW	(+)	(+++)
BZ	(+)	(+++)
CC	+	++
CF	+	++
CH	(+)	(++)
CK	(+)	(++)
CM	(+)	(+++)
CP	(+)	(+++)
CT	(+)	(+++)
CX	(+)	(+++)
DC	(+)	(++)
DJ	(+)	(++)

*chave:
+ <1 µM
++ 1 µM to 10 µM
+++ >10 µM

( ) indica incubação com 25 % de soro humano

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a Fórmula IA:



IA

em que

R^1 é um membro selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e halo;

V é oxigênio;

W é um membro selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6, em que o grupo alquileno é opcionalmente mono- ou dissubstituído por alquila C_1-C_3;

X é oxigênio; e

Y é um membro selecionado do grupo que consiste de haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, cicloalquenila C_5-C_{10}, (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, (alquilóxi C_1-C_4)alquila C_1-C_3 e (cicloalquilóxi C_3-C_{10})alquila C_1-C_3,

em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono- ou dissubstituído por alquila C_1-C_3,

em que nos grupos cicloalquila ou porções cicloalquila de Y, um grupo metileno é opcionalmente substituído por O, S, ou NR^b, e um grupo metileno é opcionalmente substituído por N;

em que R^b é um membro selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e alquila C_1-C_4

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que W é

alquileno C_1-C_6.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que W é selecionado do grupo que consiste de alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado do grupo que consiste de haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_{10}, cicloalquenila C_5-C_{10}, (cicloalquila C_3-C_{10})alquila C_1-C_4, e (alquilóxi C_1-C_4)alquila C_1-C_3, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono- ou dissubstituído por alquila C_1-C_3, em que nos grupos ciloalquila ou porções cicloalquila, um grupo metileno é opcionalmente substituído por O, S, ou NR^b, e um grupo metileno é opcionalmente substituído por N.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado do grupo que consiste de haloalquila C_1-C_6, alquinila C_2-C_6 e cicloalquila C_3-C_{10}.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que W é alquileno C_1-C_6, e Y é cicloalquila C_3-C_{10}.

7. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(alilóxi)etóxi)benzil)-4-clorofenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(prop-2-inilóxi)etóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(1-(prop-2-iniloxi)propan-2-iloxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(ciclopentiloxi)etoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)-benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(cicloex-2-eniloxi)etoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-fluoroetoxi)etoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)etoxi)benzil)-fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-((R)-tetraidrofuran-3-iloxi)etoxi)-benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclobutoxietoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-(1-metilciclopropoxi)etoxi)benzil)-fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxipropoxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

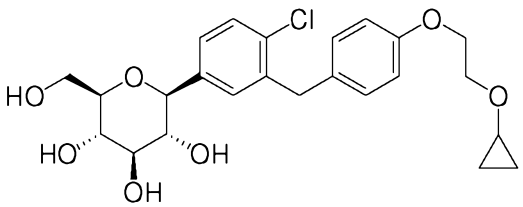
8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e um composto como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou condição selecionada do grupo consistindo de diabete melito tipo 1, diabete melito tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, hipertensão e obesidade.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo dato de que dita doença é diabete melito tipo 1.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que dita doença é diabete melito tipo 2.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser de fórmula



13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e um composto como definido na reivindicação 12.

14. Uso de um composto como definido na reivindicação 12 como um ingrediente ativo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou condição selecionada do grupo consistindo de diabete melito tipo 1, diabete melito tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas, resistência à insulina, síndrome

metabólica, hiperinsulinemia, hipertensão e obesidade.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo dato de que dita doença é diabete melito tipo 1.

16. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que dita doença é diabete melito tipo 2.

Fig. 1 (Folha 1)

Esquema I

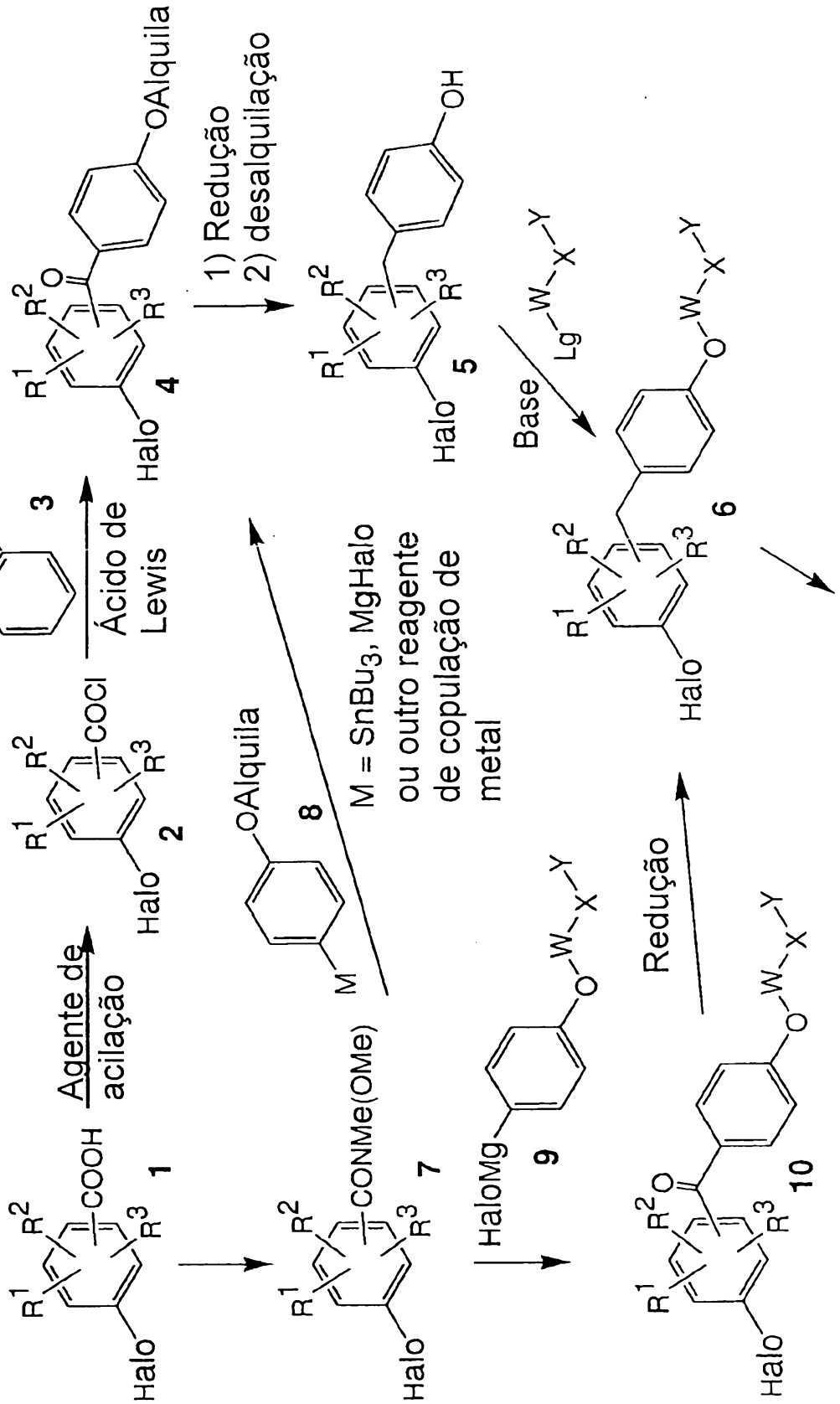


Fig. 1 (Folha 2)

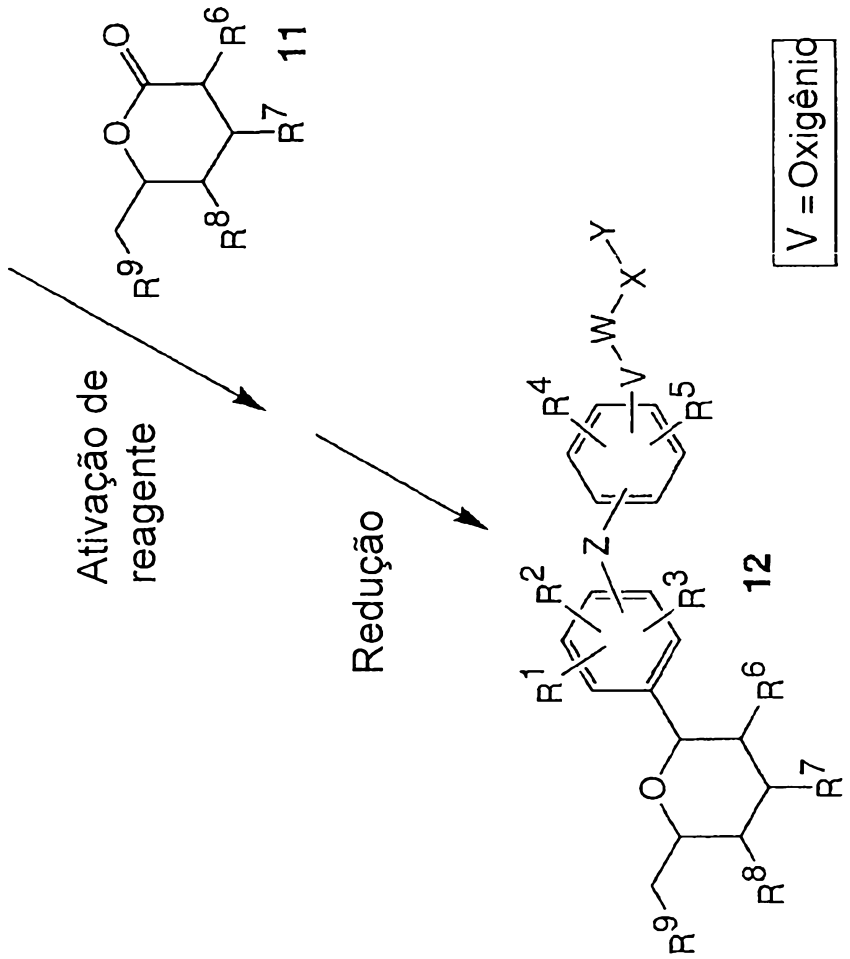


Fig. 2
Esquema II

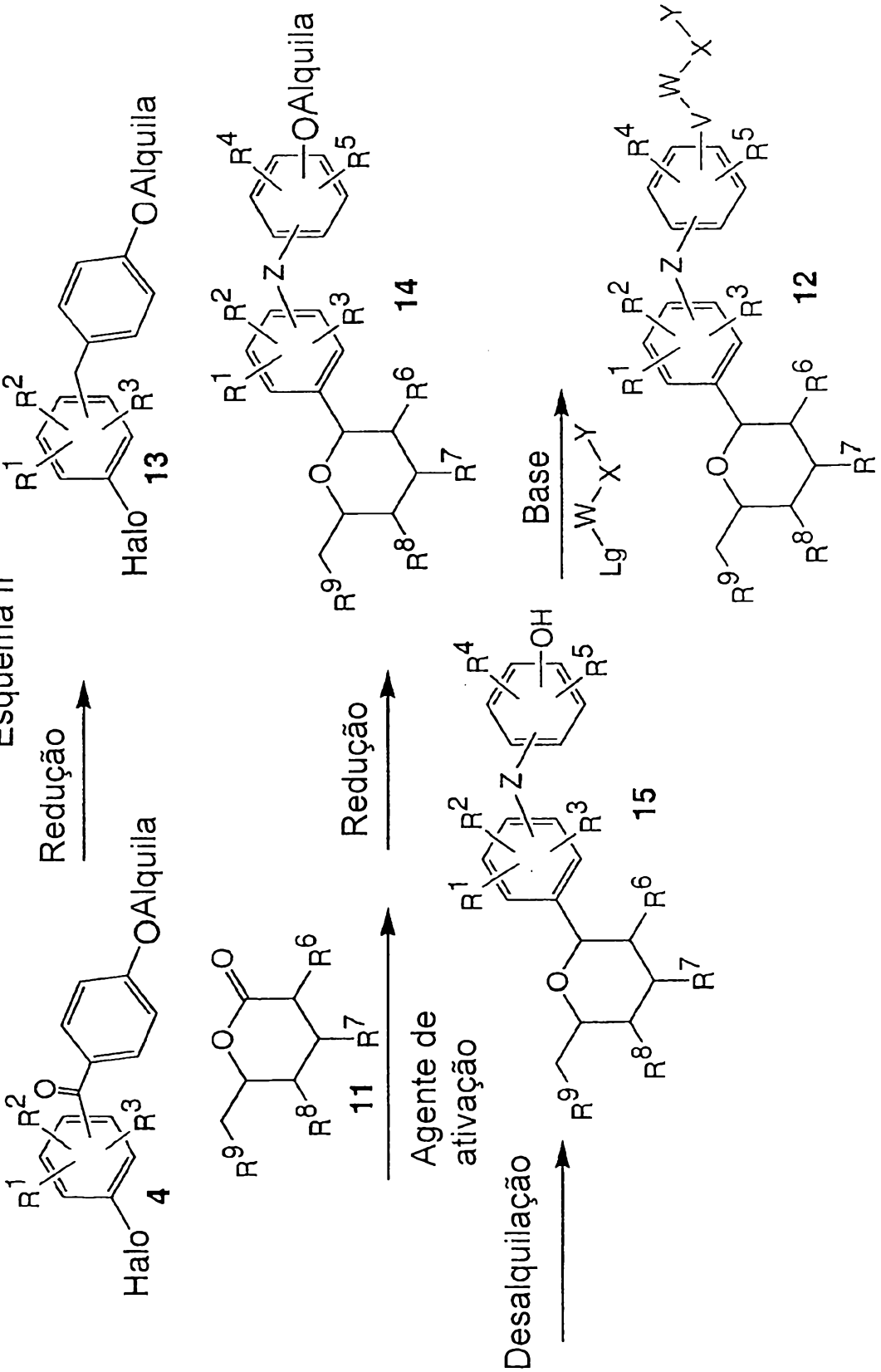


Fig. 3
Esquema III

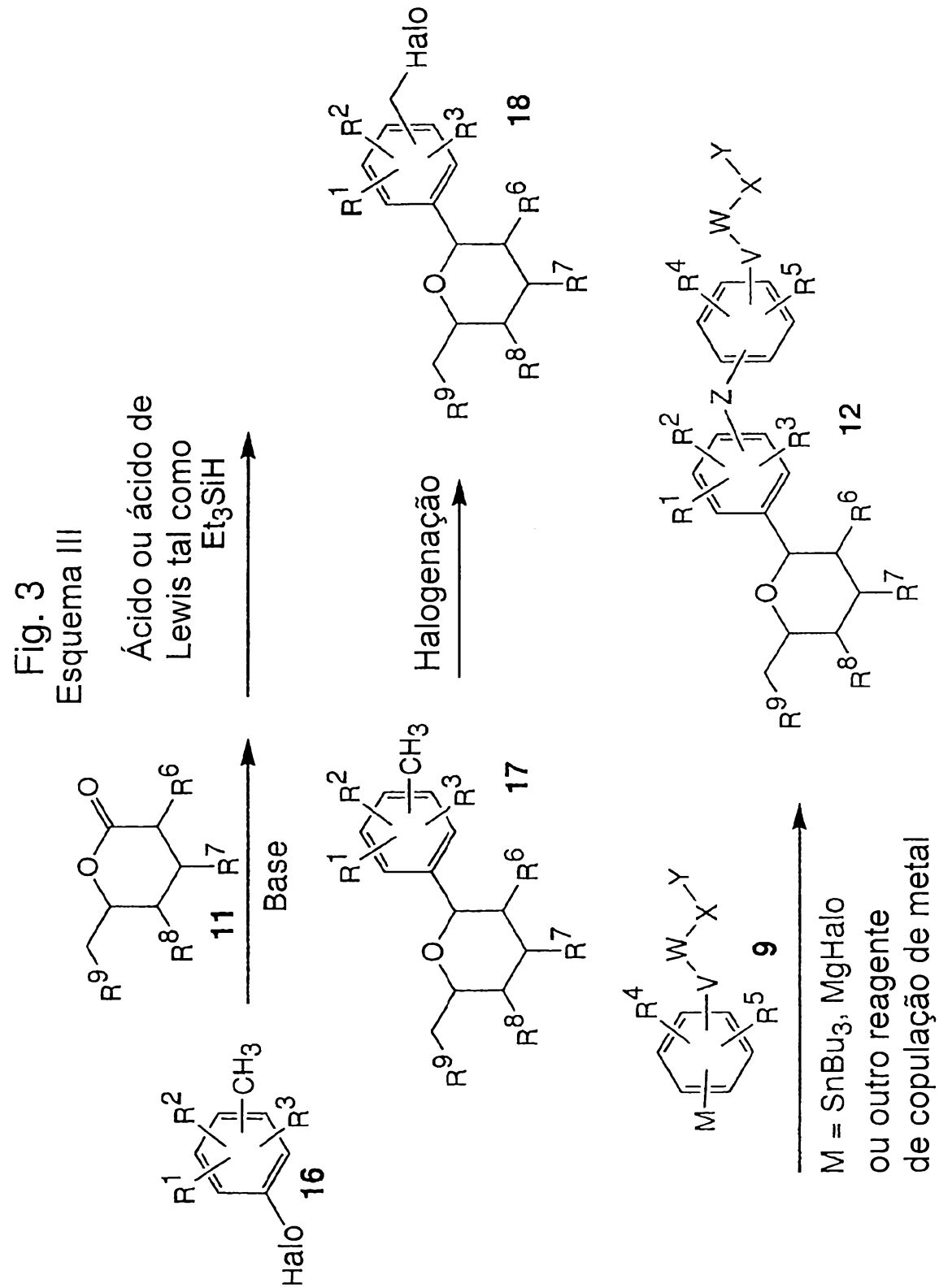


Fig. 4

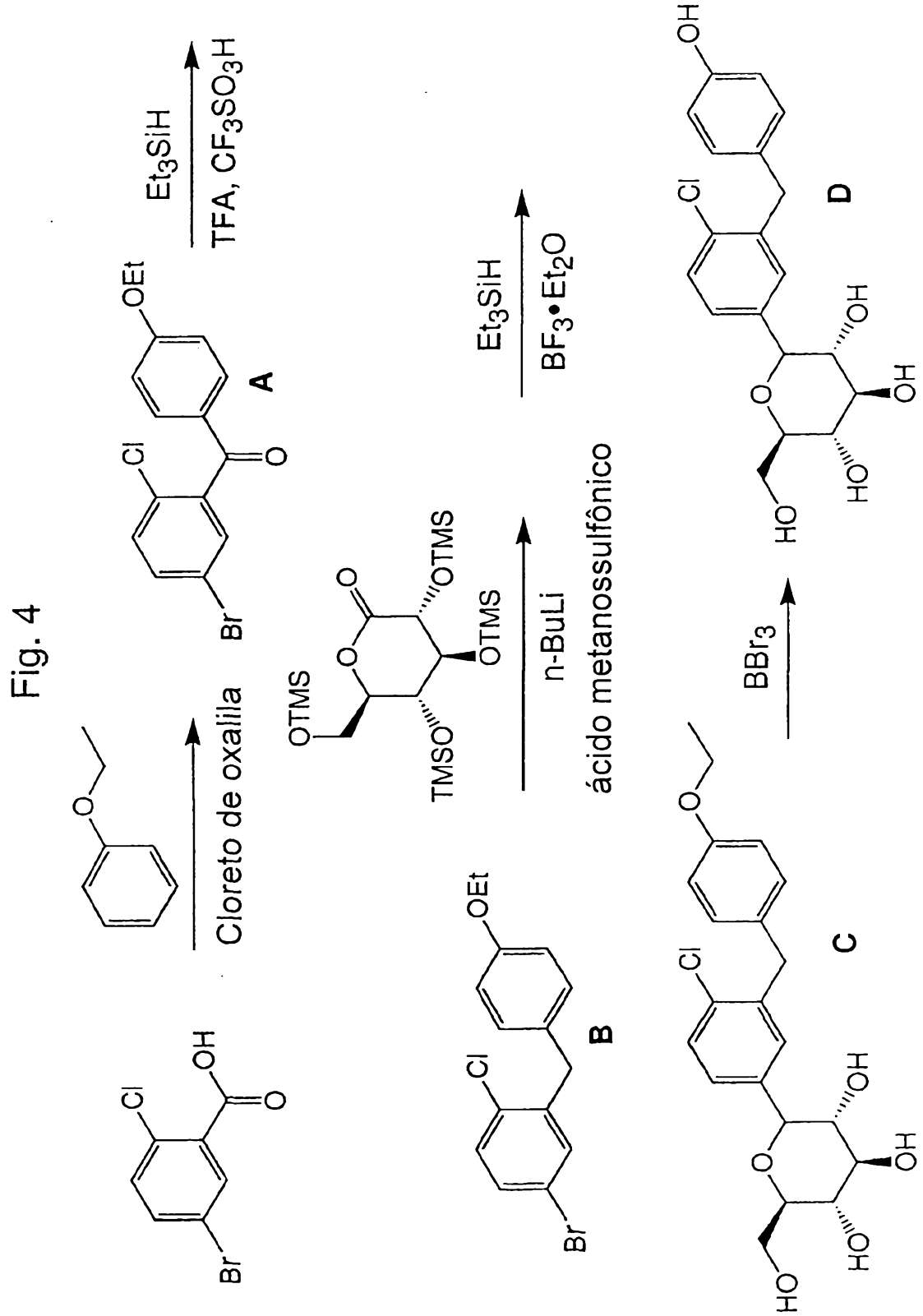

Cloreto de oxalila
Et3SiH
TFA, CF3SO3H
A
n-BuLi
ácido metanossulfônico
Et3SiH
BF3•Et2O
B
BBr3
C
D

Fig. 5

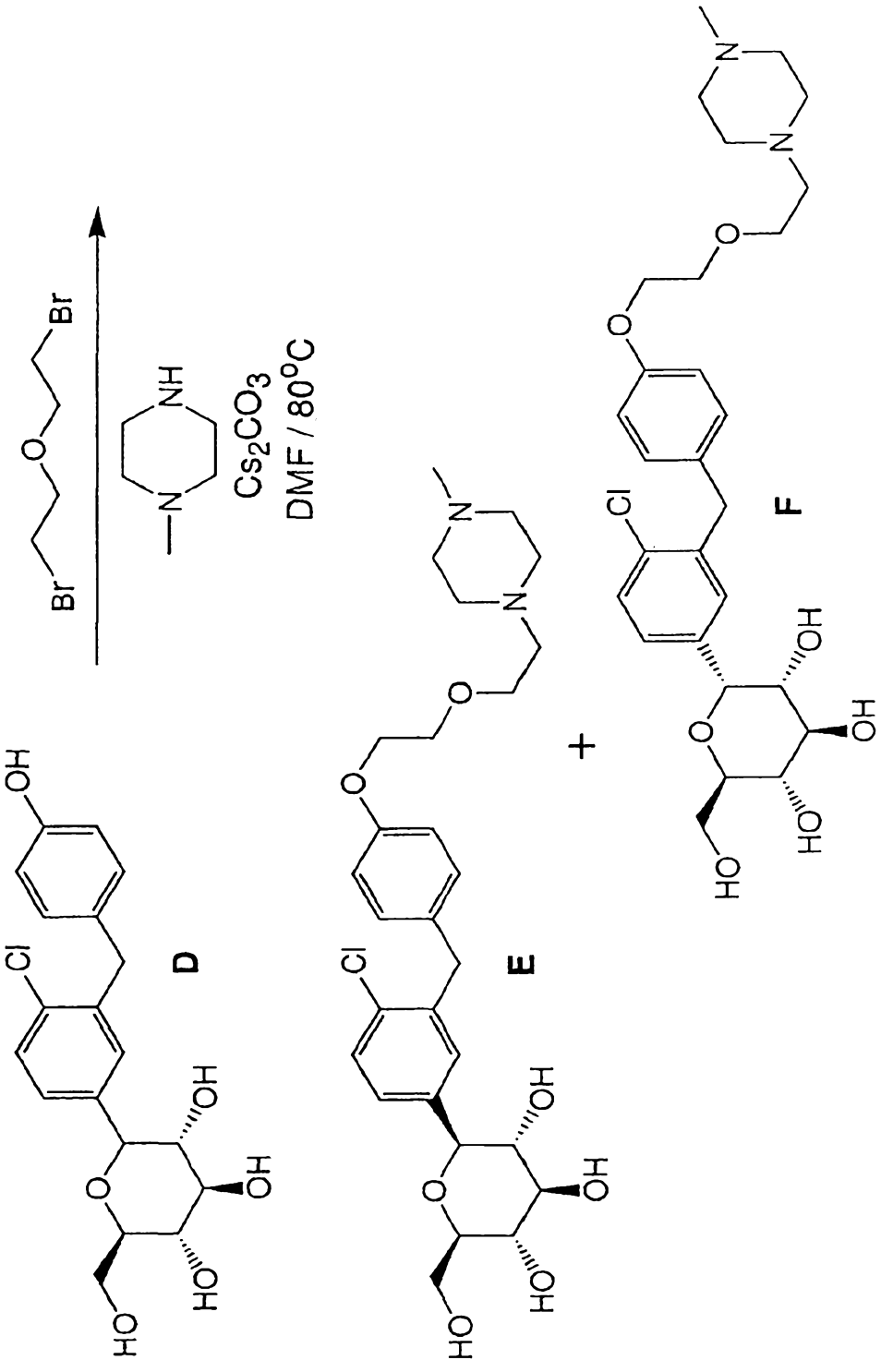


Fig. 6

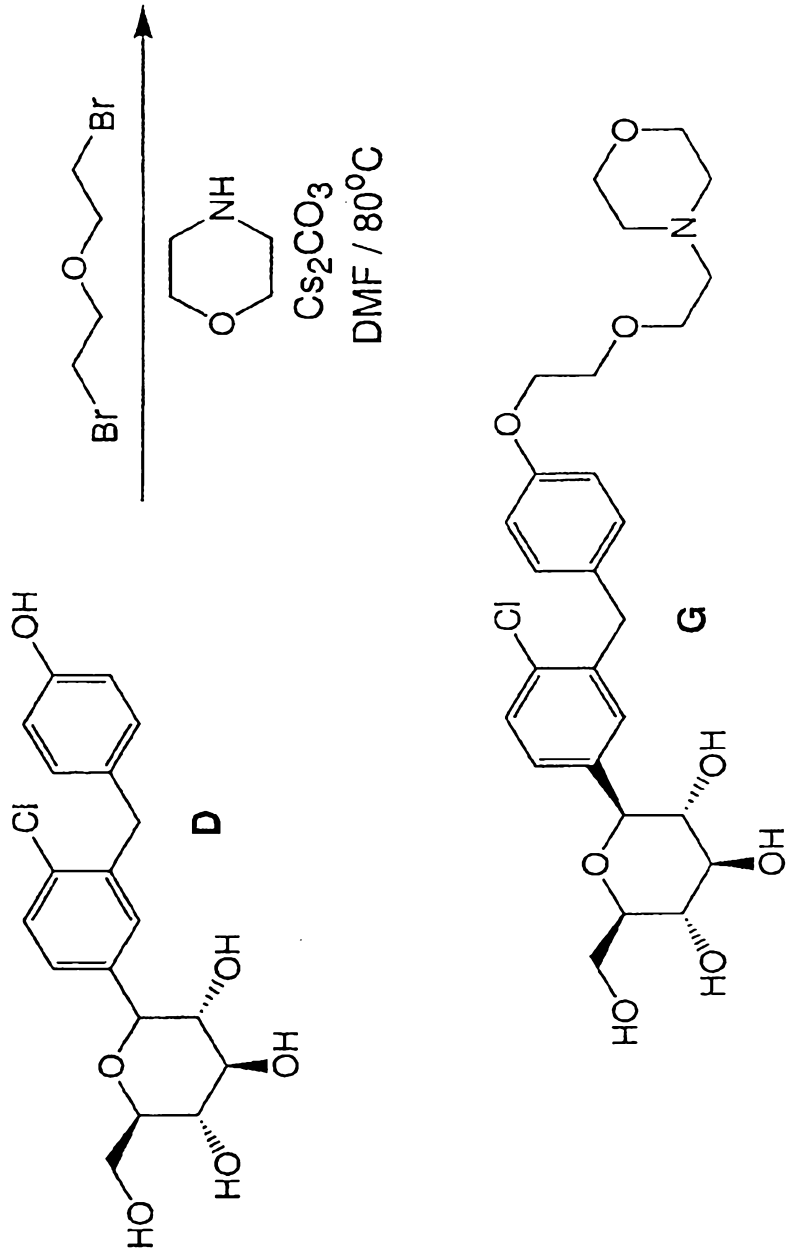

Br
Br
O
NH
O
Cs_2CO_3
DMF / 80°C
OH
Cl
D
HO
OH
OH
O
HO
O
N
O
O
Cl
G
HO
OH
OH
O
HO

Fig. 7

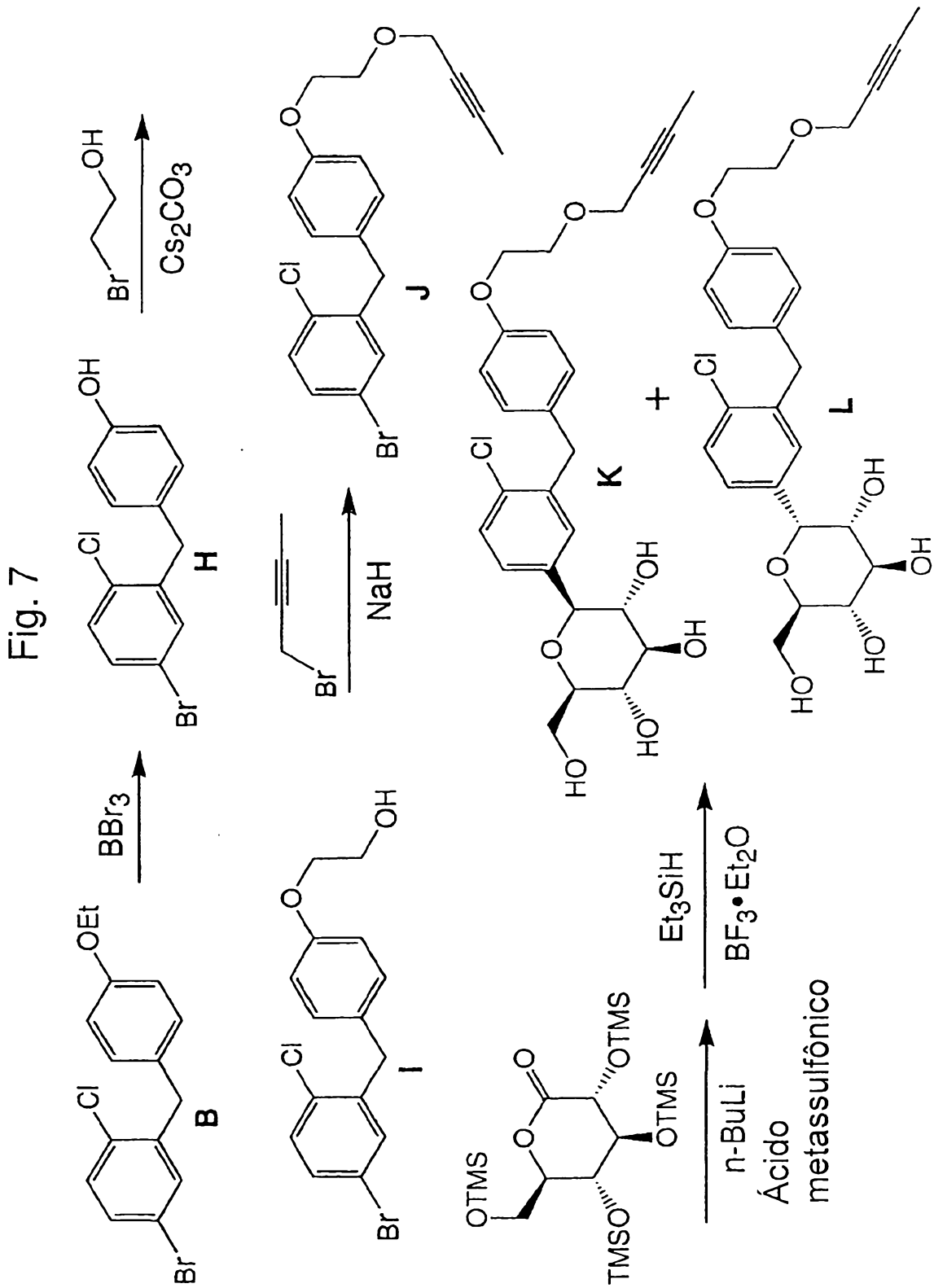

OEt
Cl
Br
B
BBr3
OH
Cl
Br
H
Br
OH
Cs2CO3
Cl
O
O
Br
J
Br
NaH
Cl
O
OH
Br
I
OTMS
O
O
OTMS
OTMS
TMSO
n-BuLi
Ácido metassulfônico
Et3SiH
BF3•Et2O
Cl
O
O
OH
OH
HO
HO
K
+
Cl
O
O
OH
OH
HO
HO
L

Fig. 8

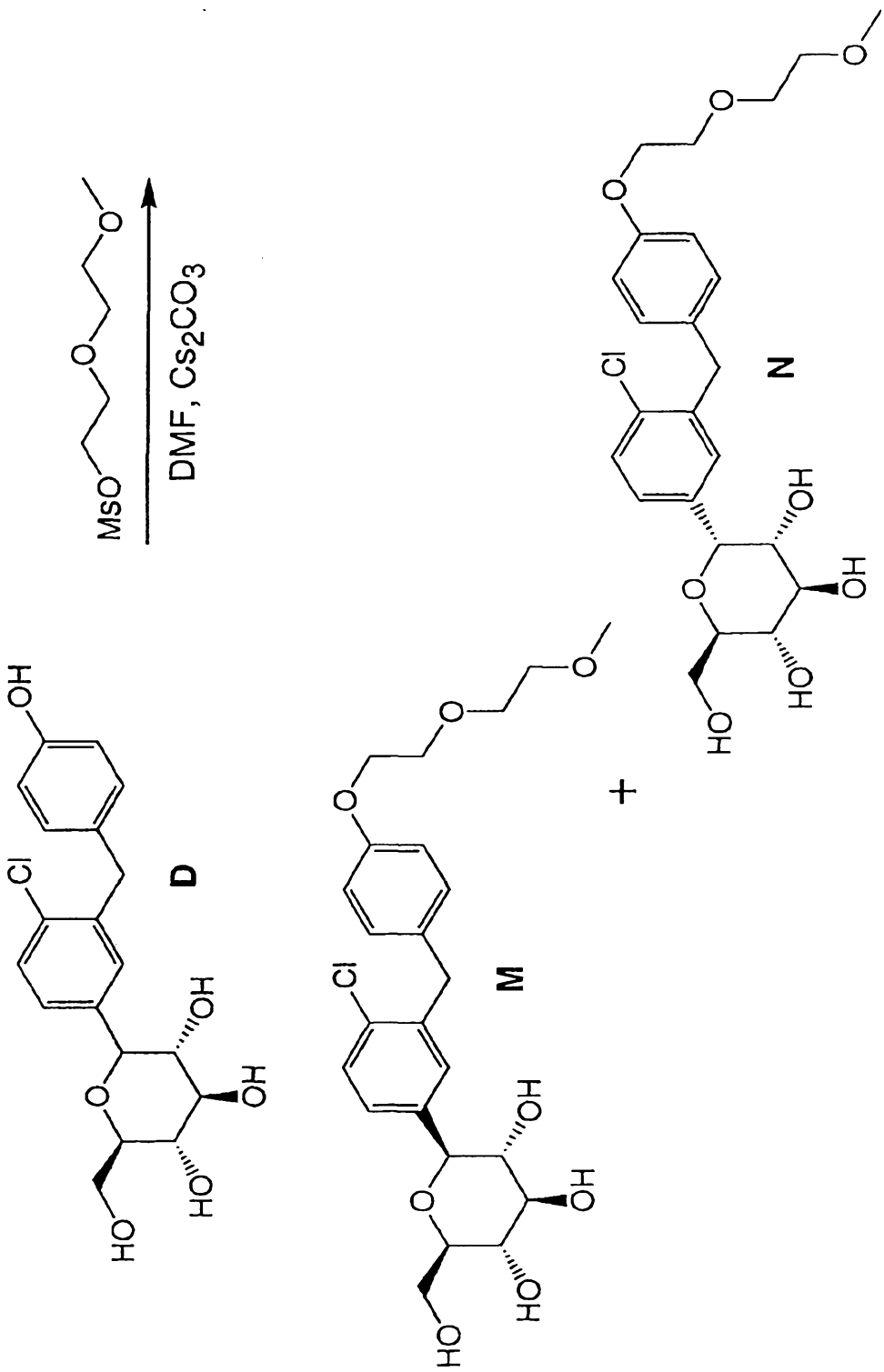


Fig. 9

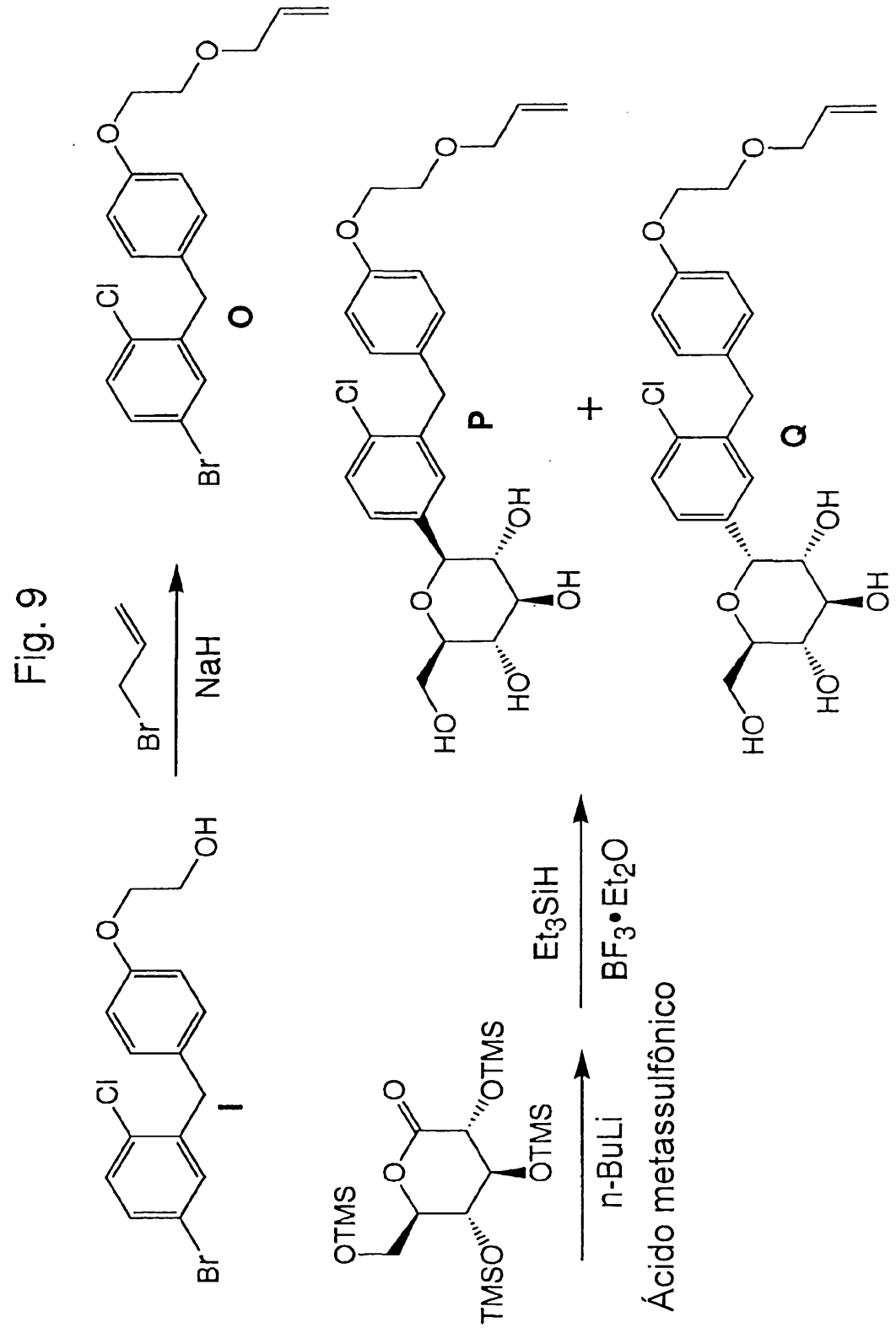

NaH
Br
O
Cl
Br
I
OH
n-BuLi
OTMS
OTMS
OTMS
TMSO
Et3SiH
BF3•Et2O
Ácido metassulfônico
P
+
Q
OH
OH
OH
HO

Fig. 10

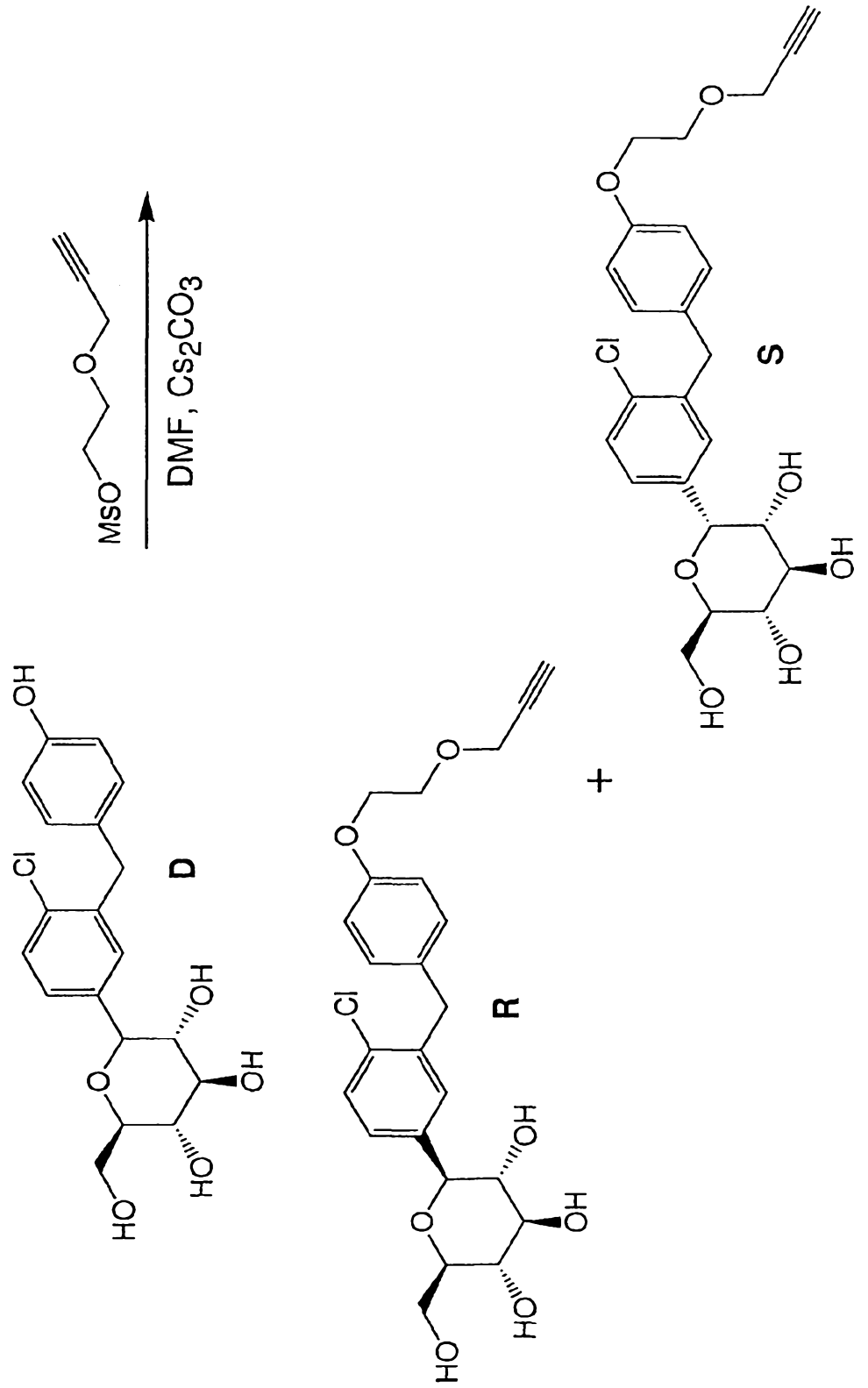


Fig. 11

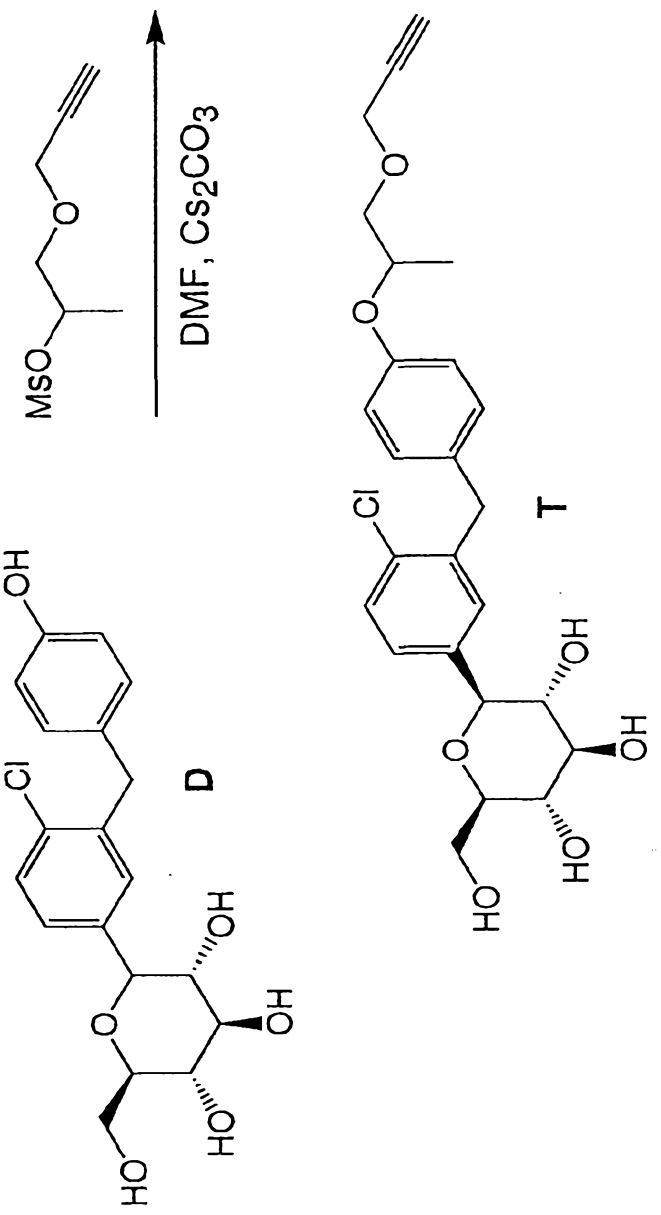


Fig. 12

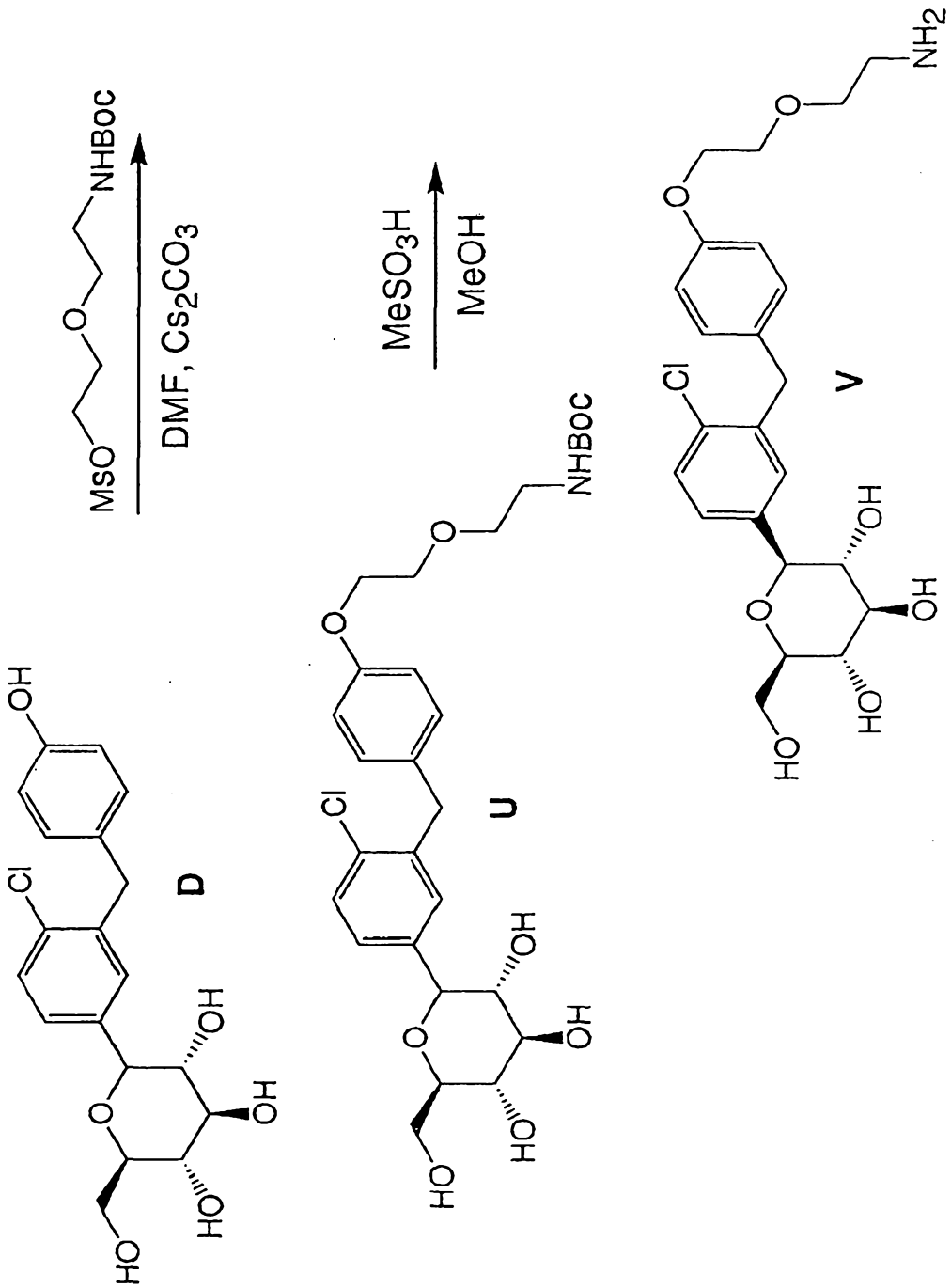


Fig. 13

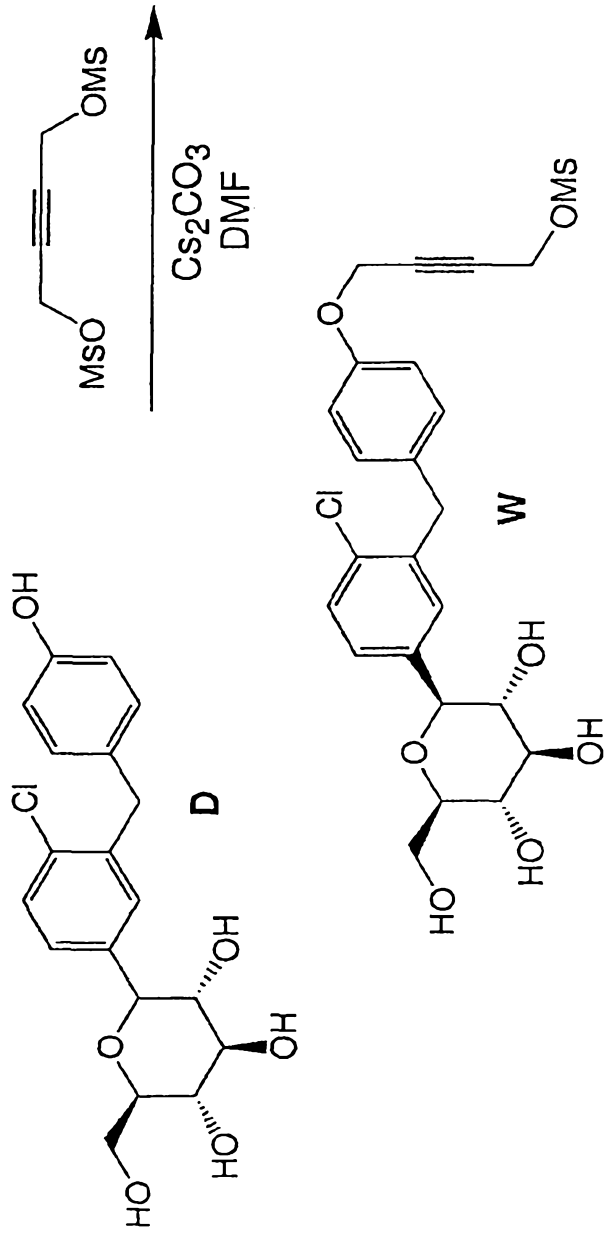


Fig. 14

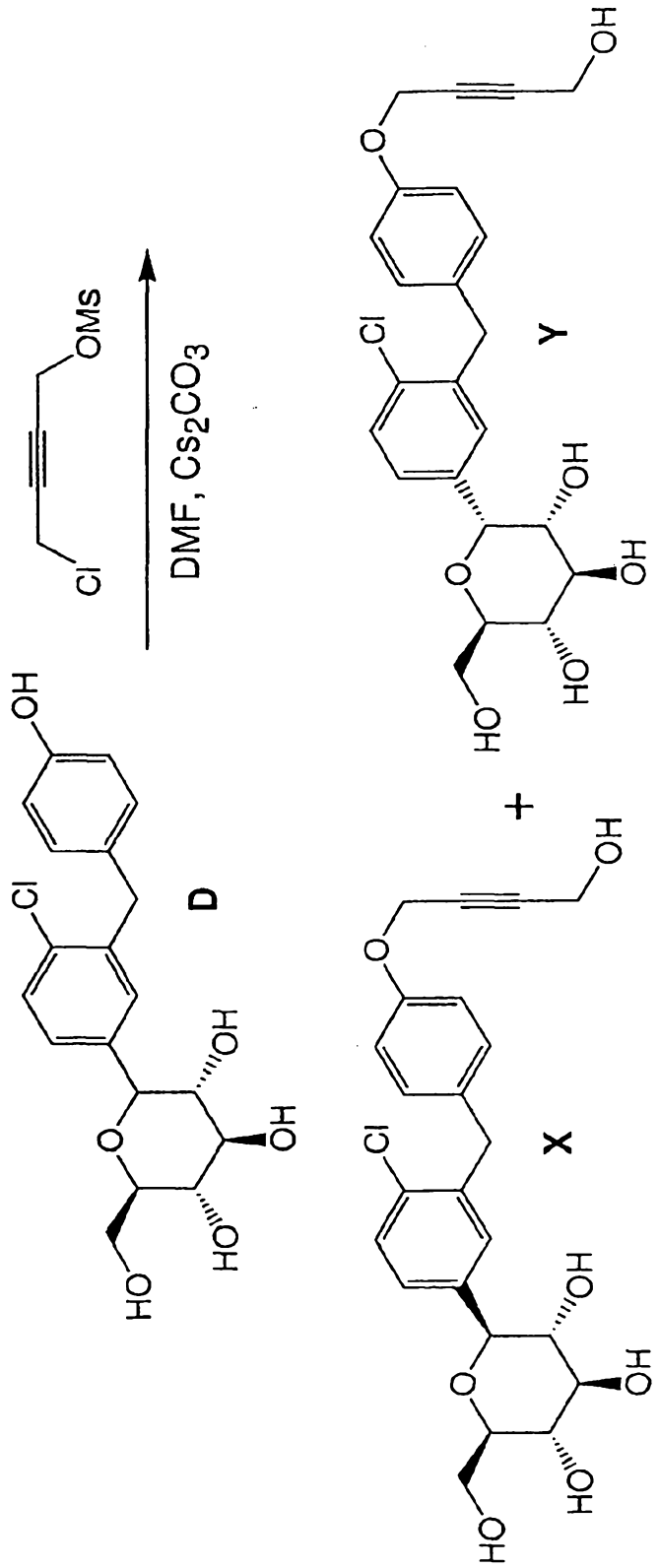


Fig. 15

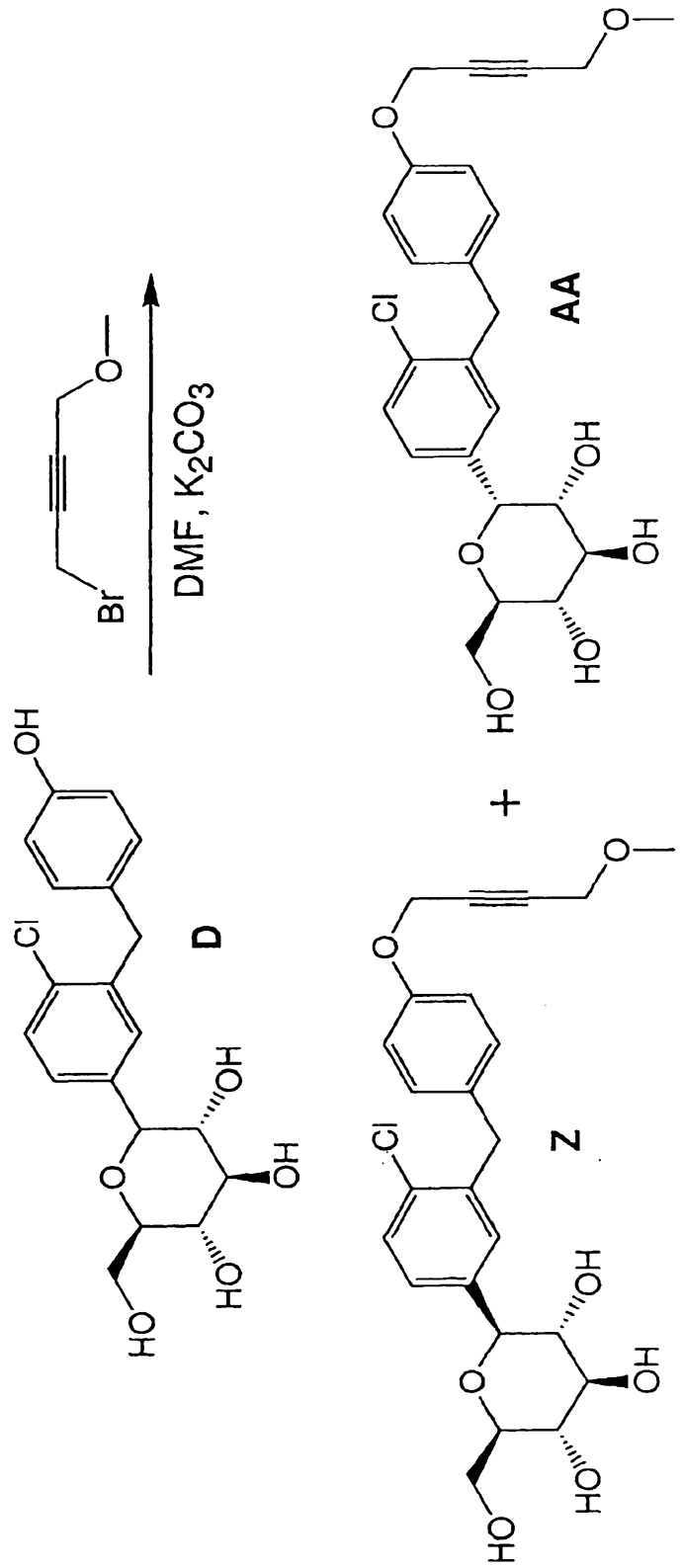


Fig. 16

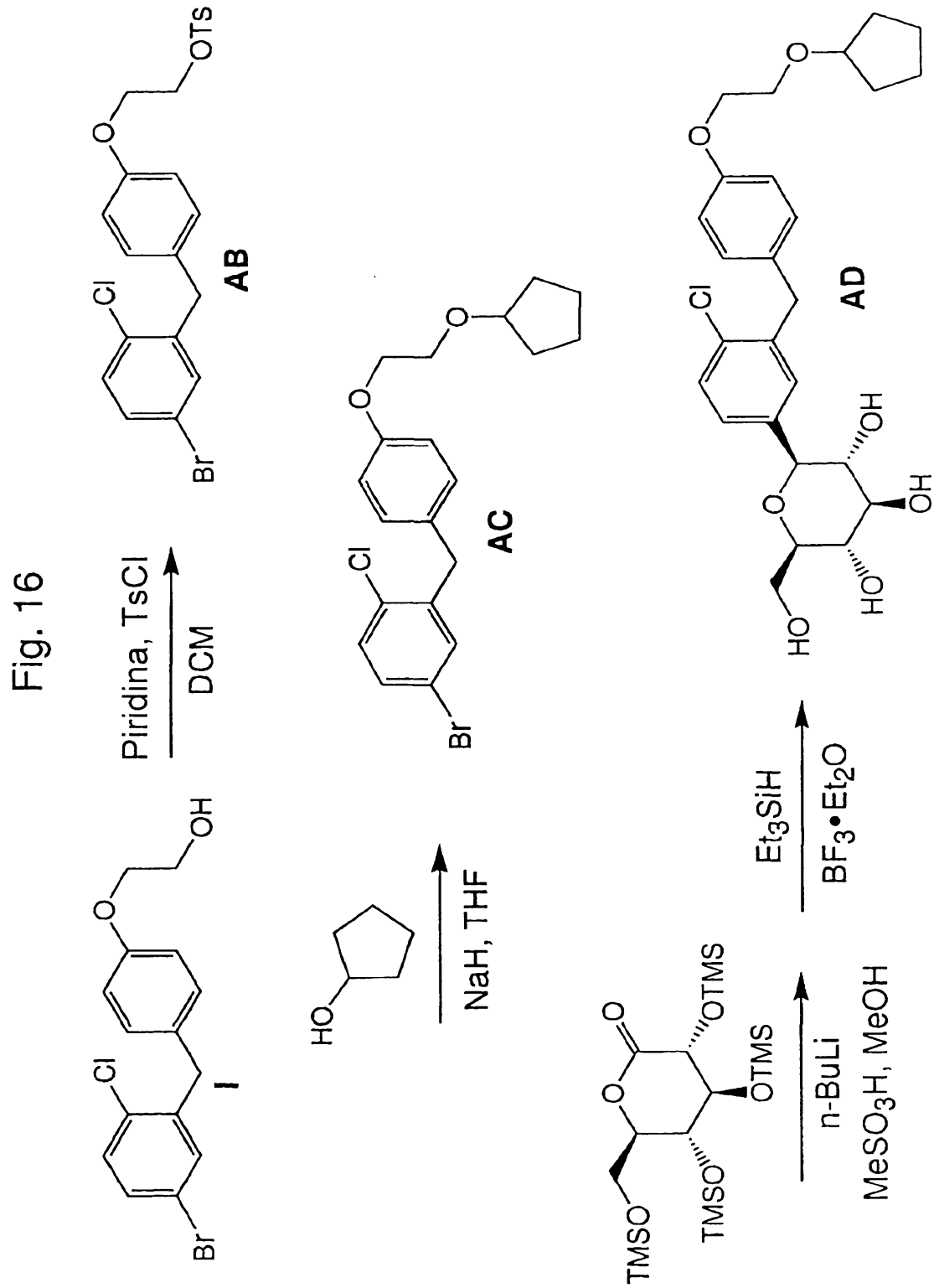

Piridina, TsCl
DCM
NaH, THF
Et3SiH
BF3•Et2O
n-BuLi
MeSO3H, MeOH
I
AB
AC
AD
OH
OTs
Cl
Br
HO
TMSO
OTMS

Fig. 17

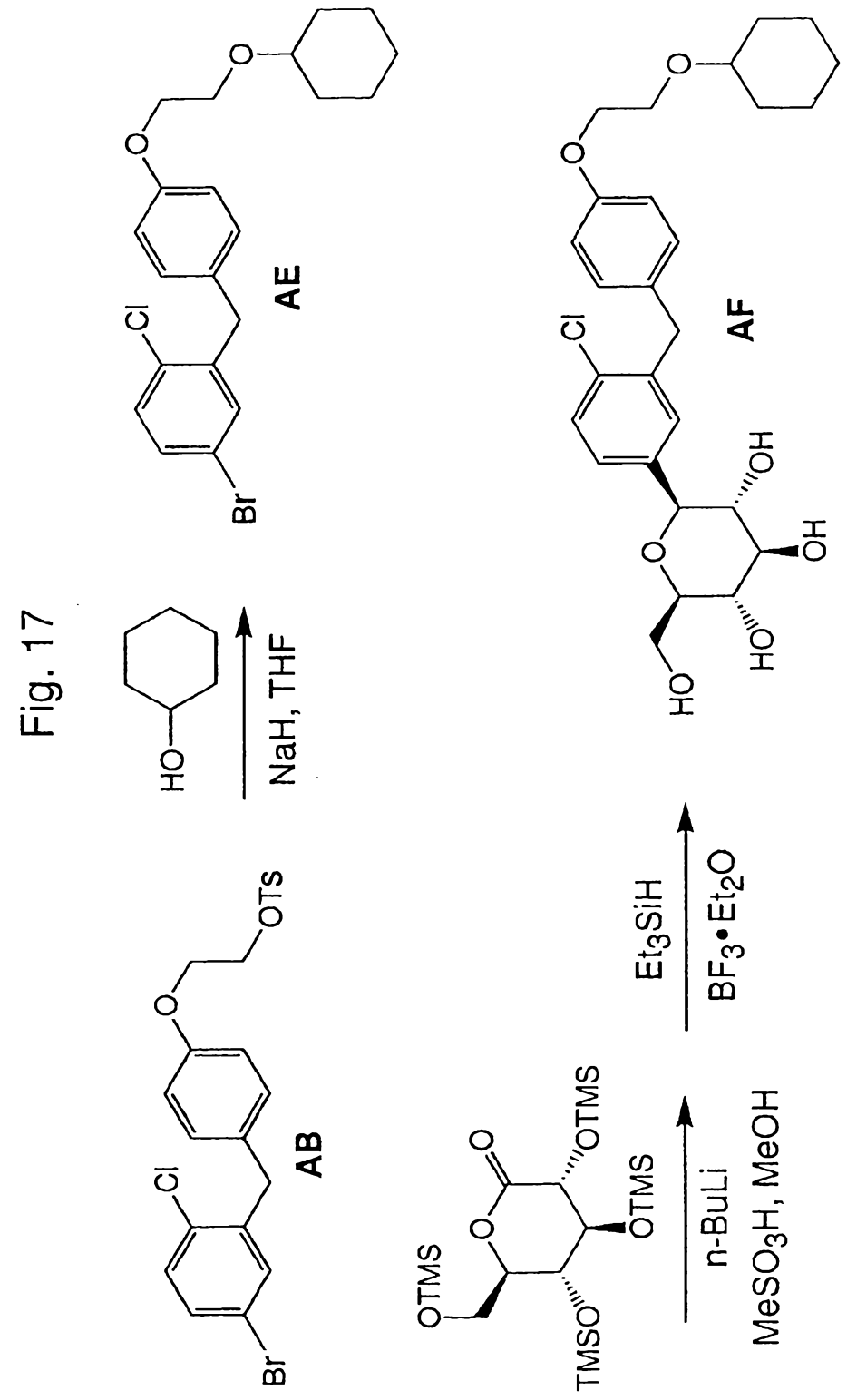

AB
AE
AF
NaH, THF
n-BuLi
MeSO3H, MeOH
Et3SiH
BF3•Et2O
OTs
Cl
Br
HO
OTMS
TMSO
OH

Fig. 18 (Folha 1)

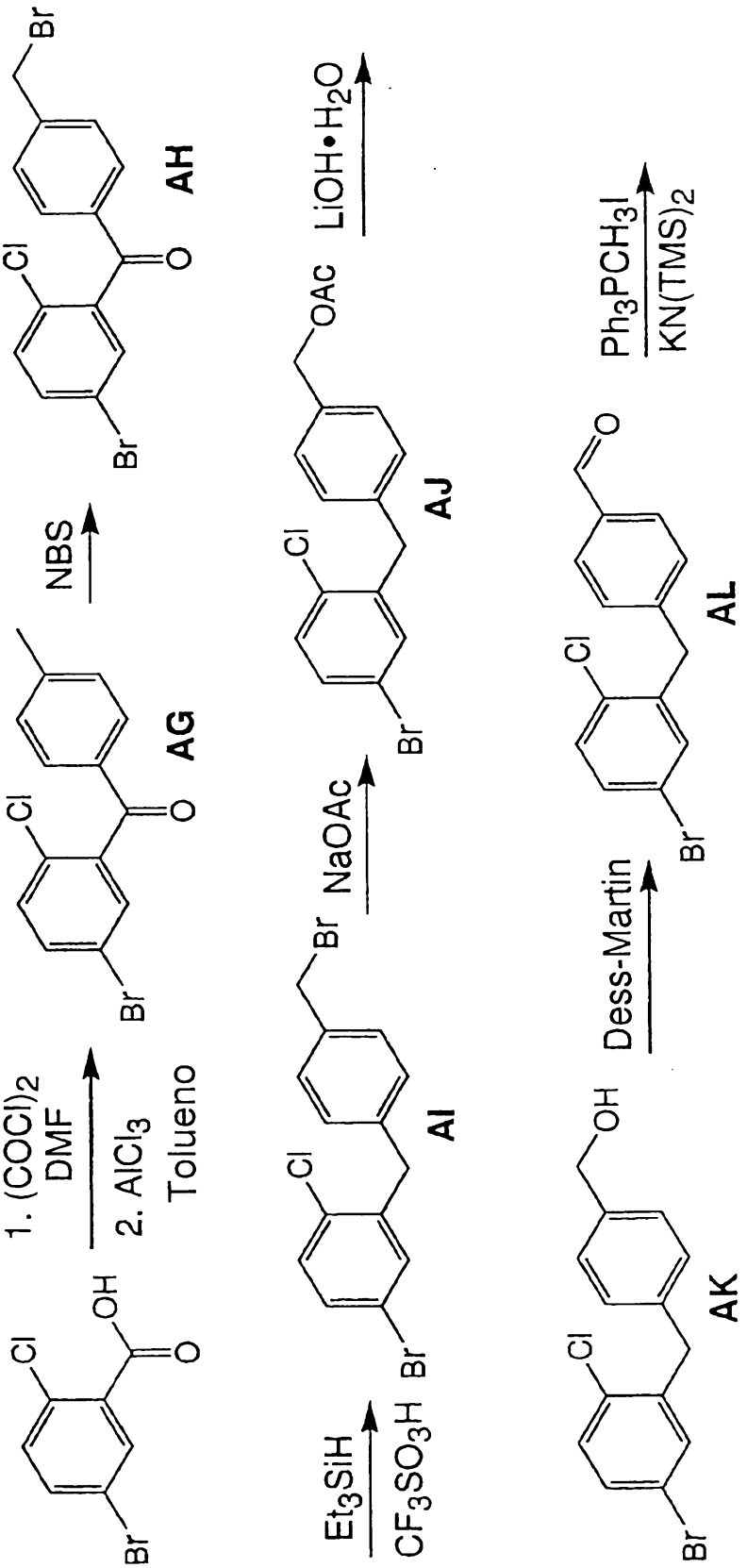


Fig. 18 (Folha 2)

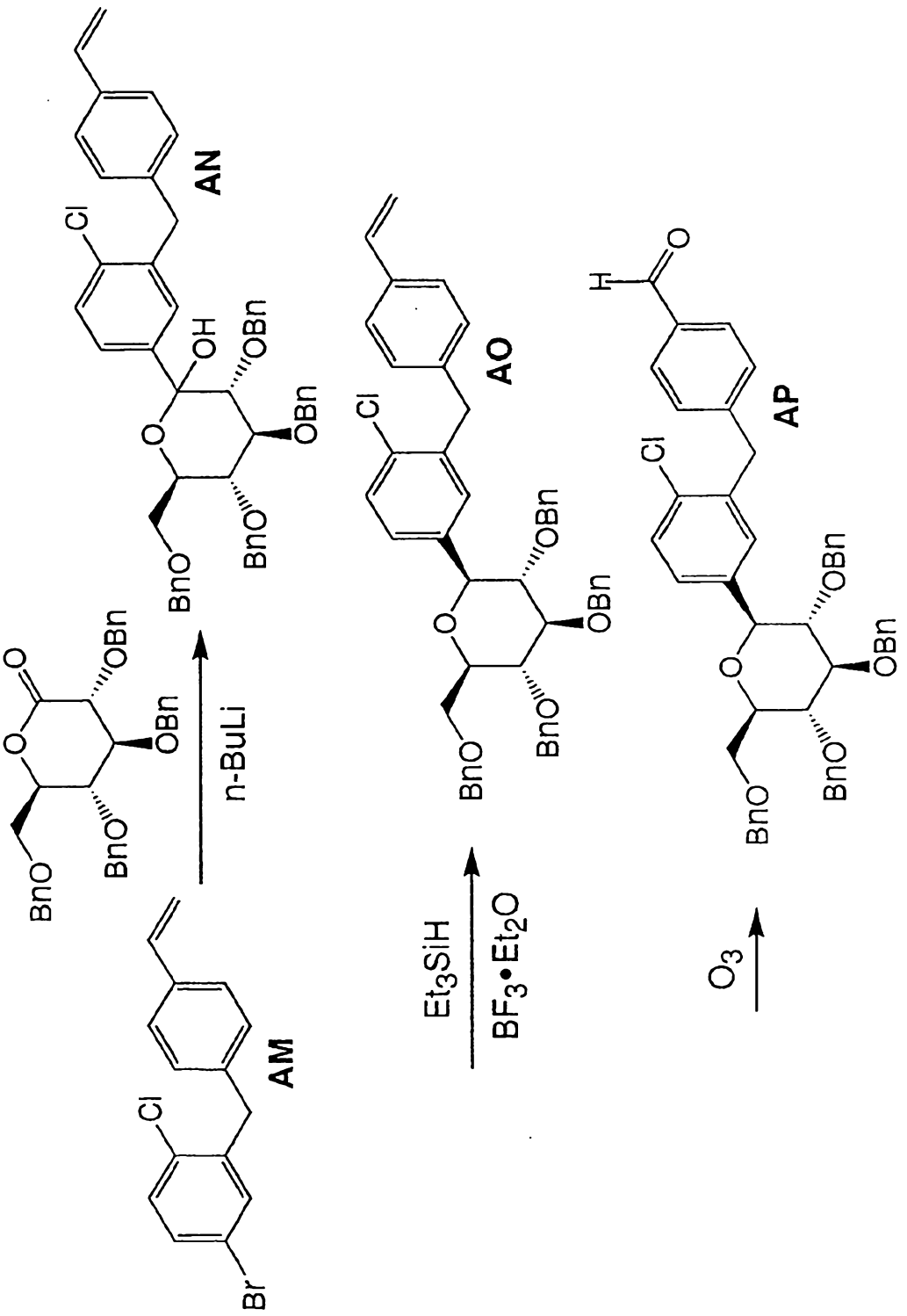


Fig. 18 (Folha 3)

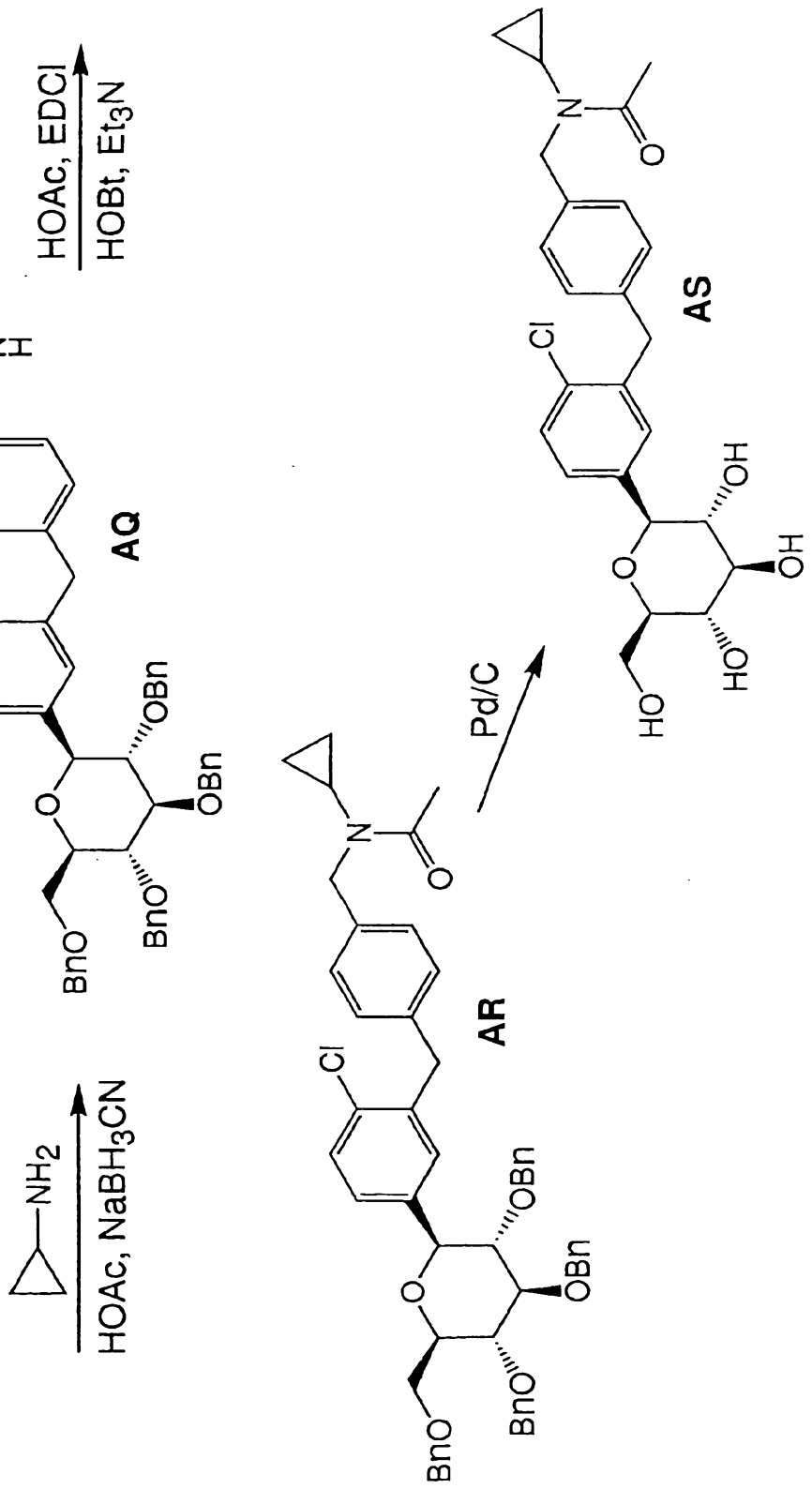


Fig. 19

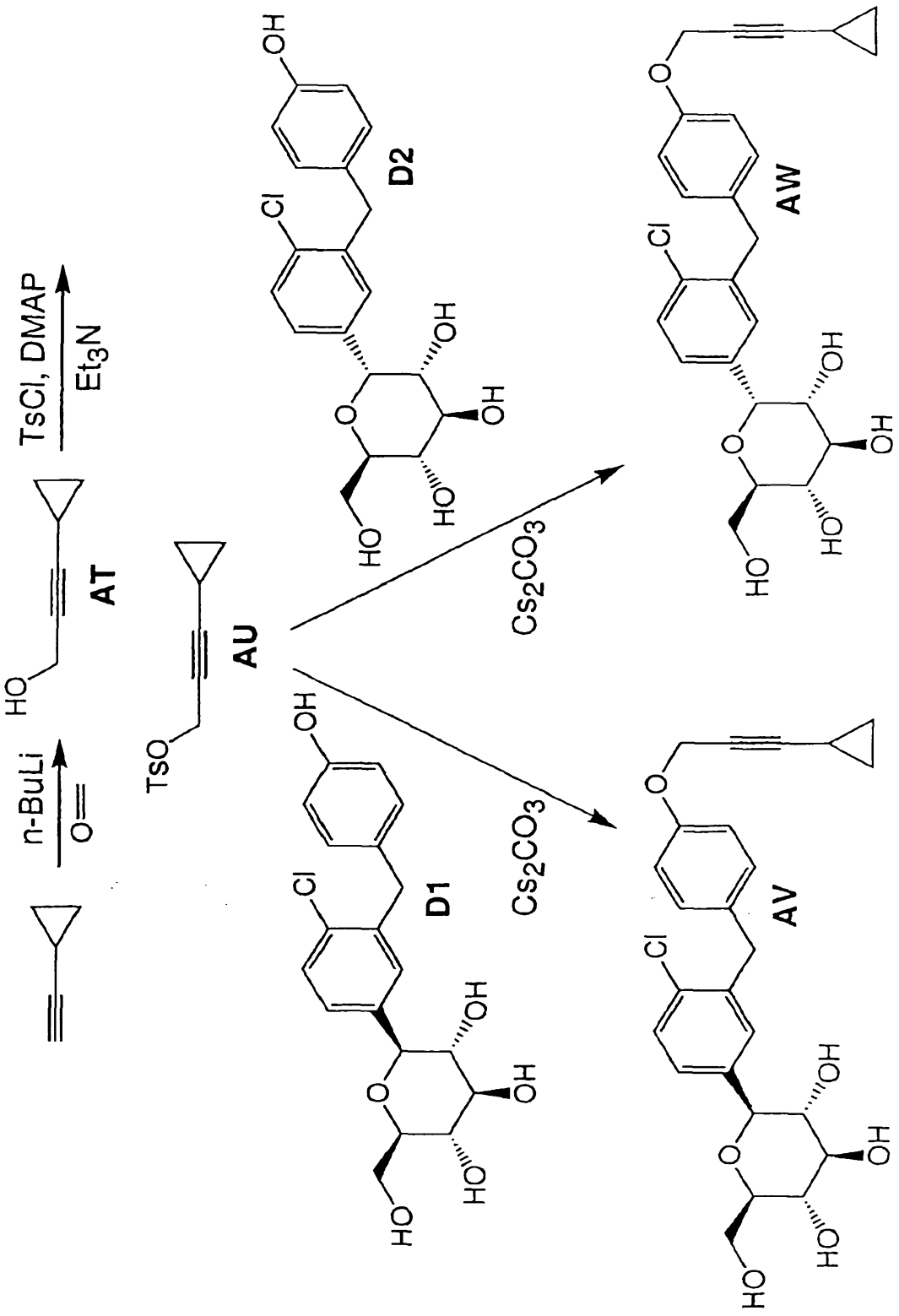

n-BuLi
O
HO
AT
TsCl, DMAP
Et3N
TsO
AU
Cs2CO3
Cs2CO3
D1
D2
AV
AW
OH
Cl
HO
O

Fig. 20 (Folha 1)

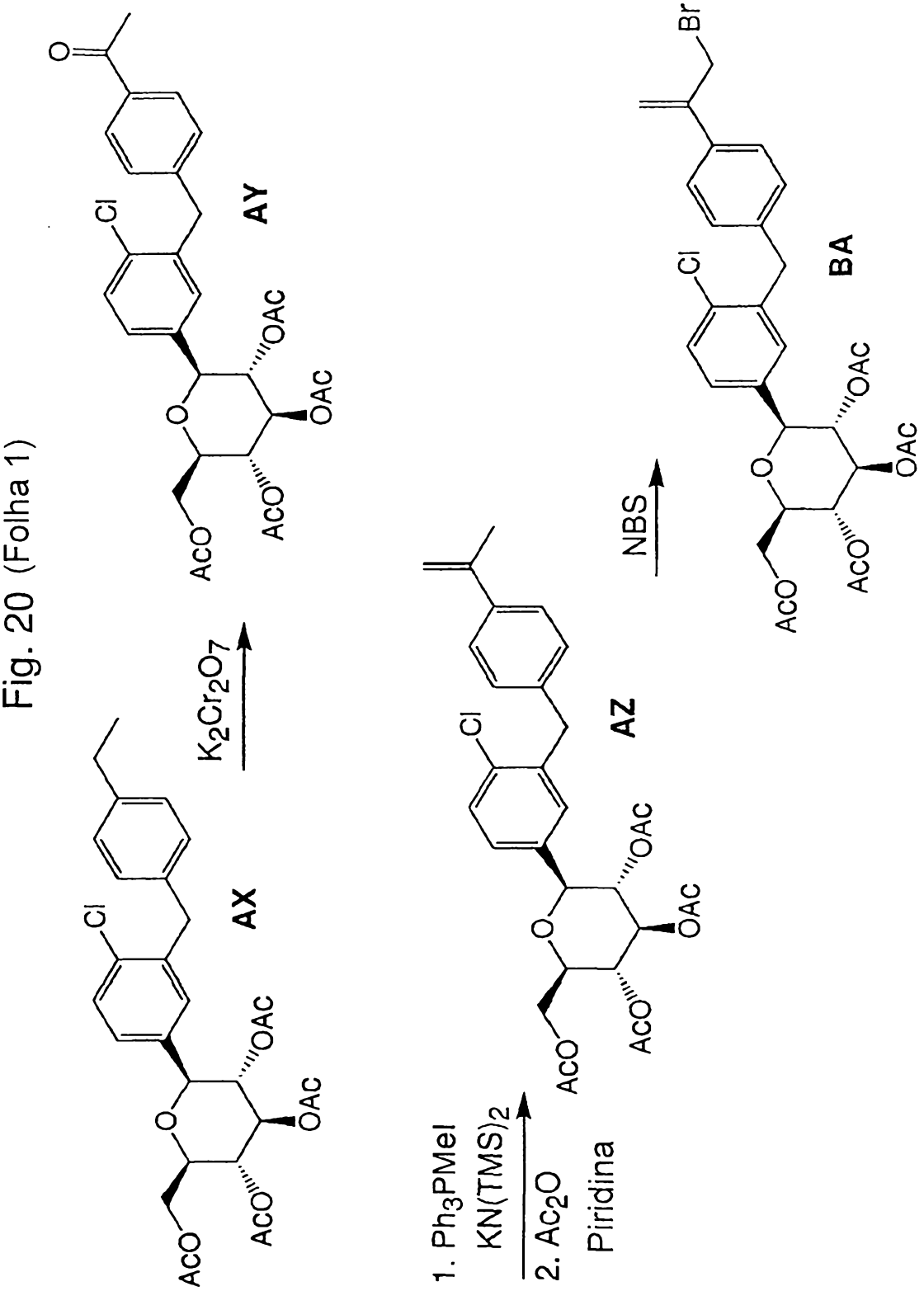


Fig. 20 (Folha 2)

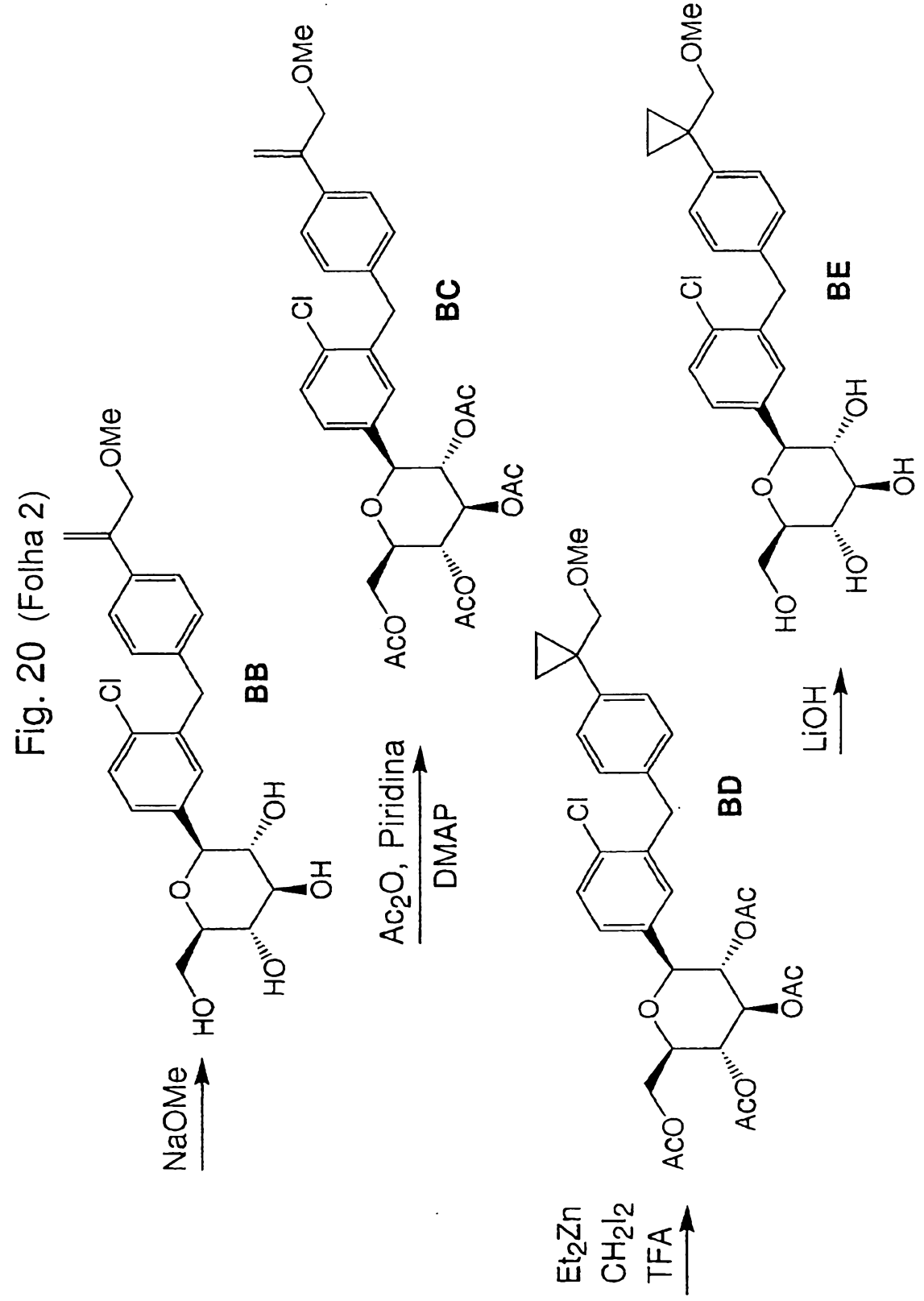


Fig. 21 (Folha 1)

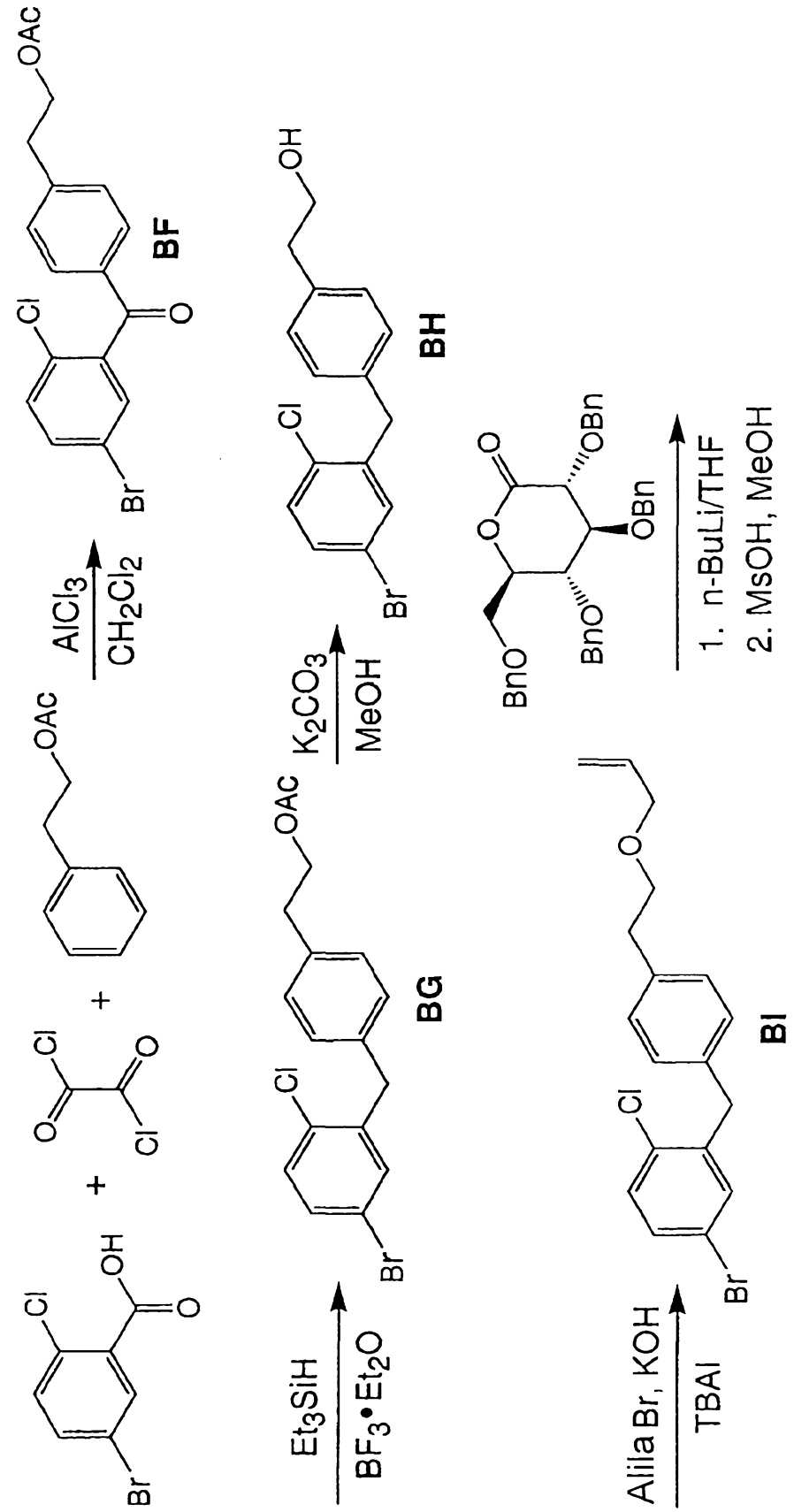


Fig. 21 (Folha 2)

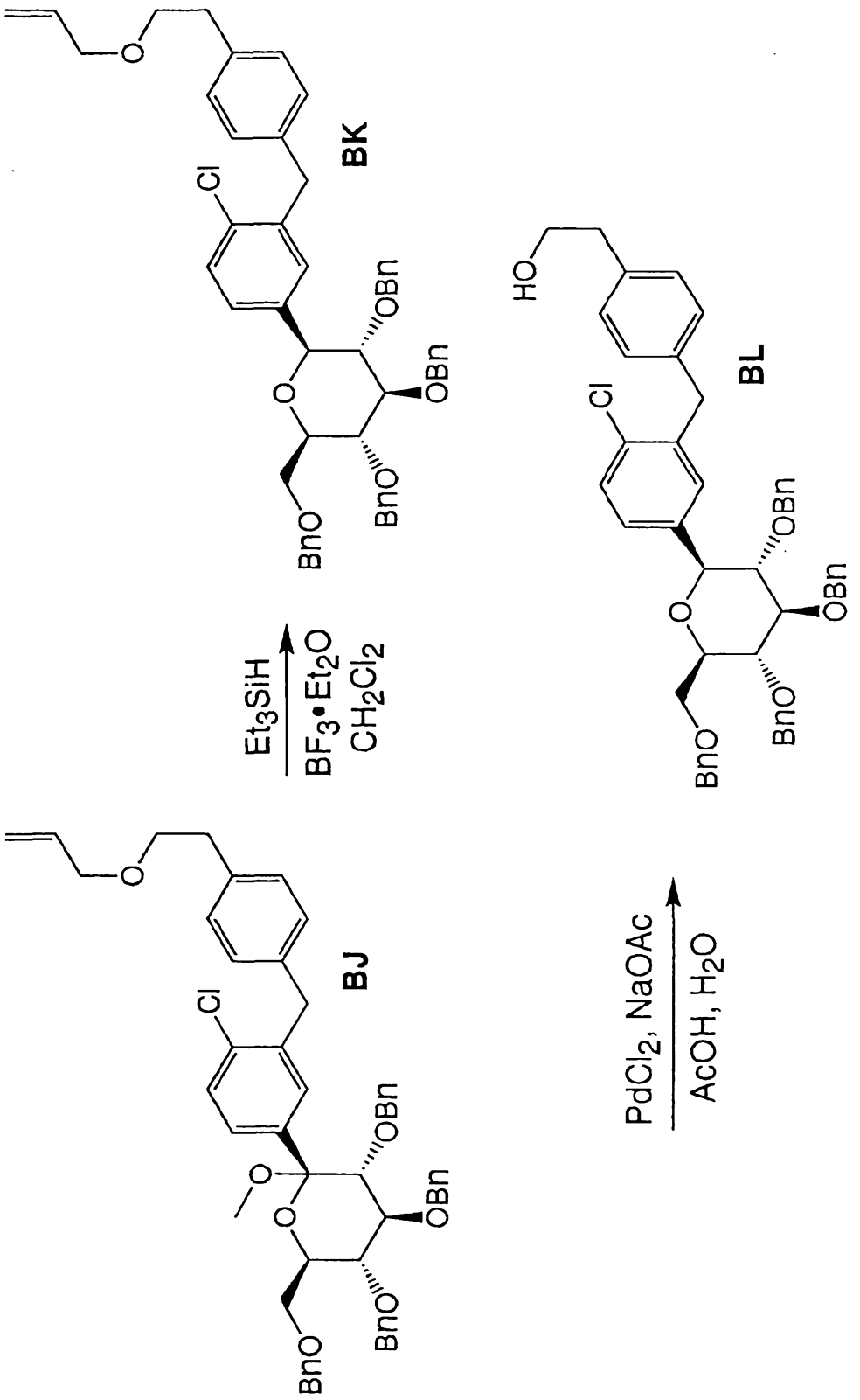


Fig. 21(Folha 3)

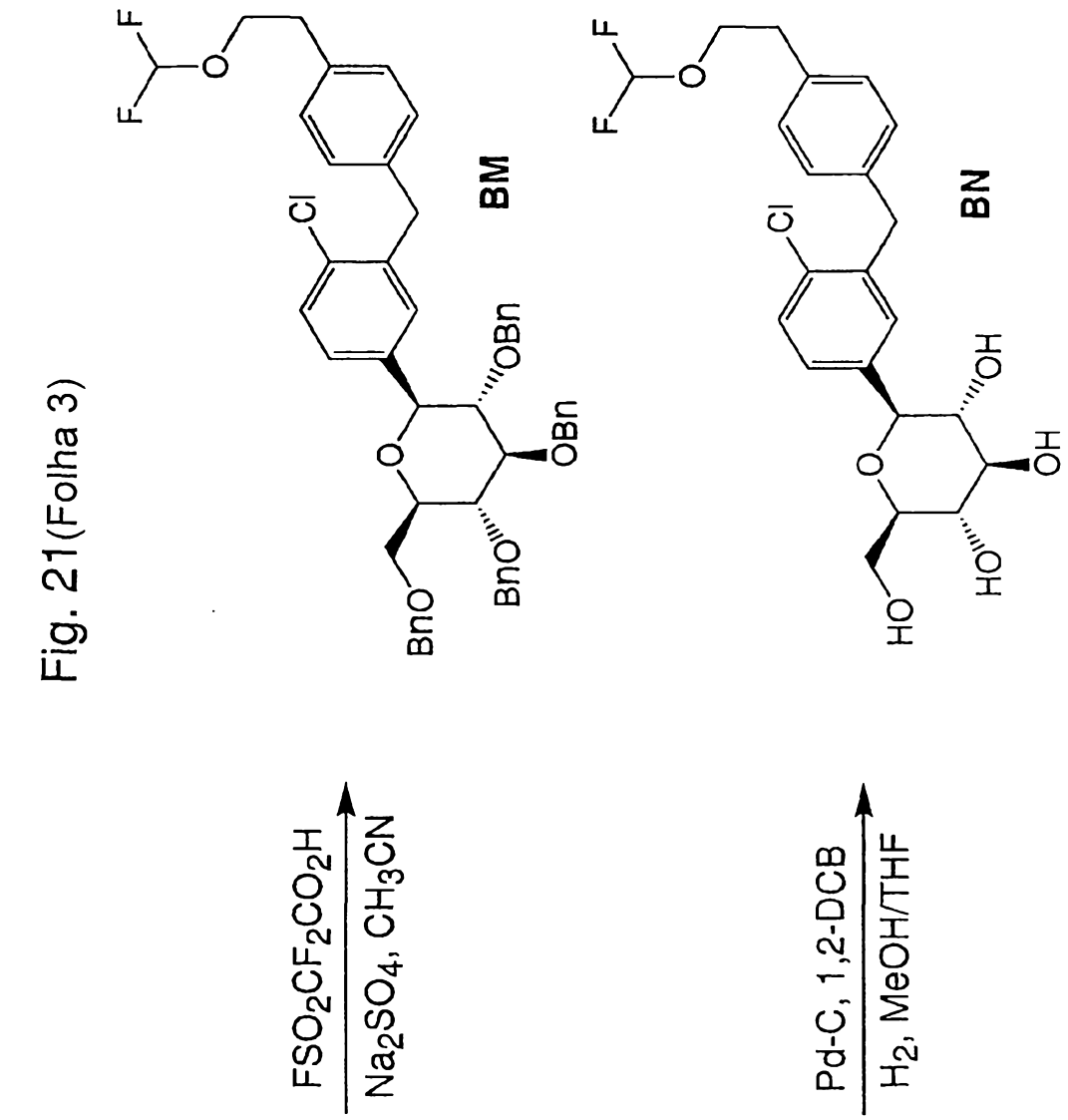


Fig. 22

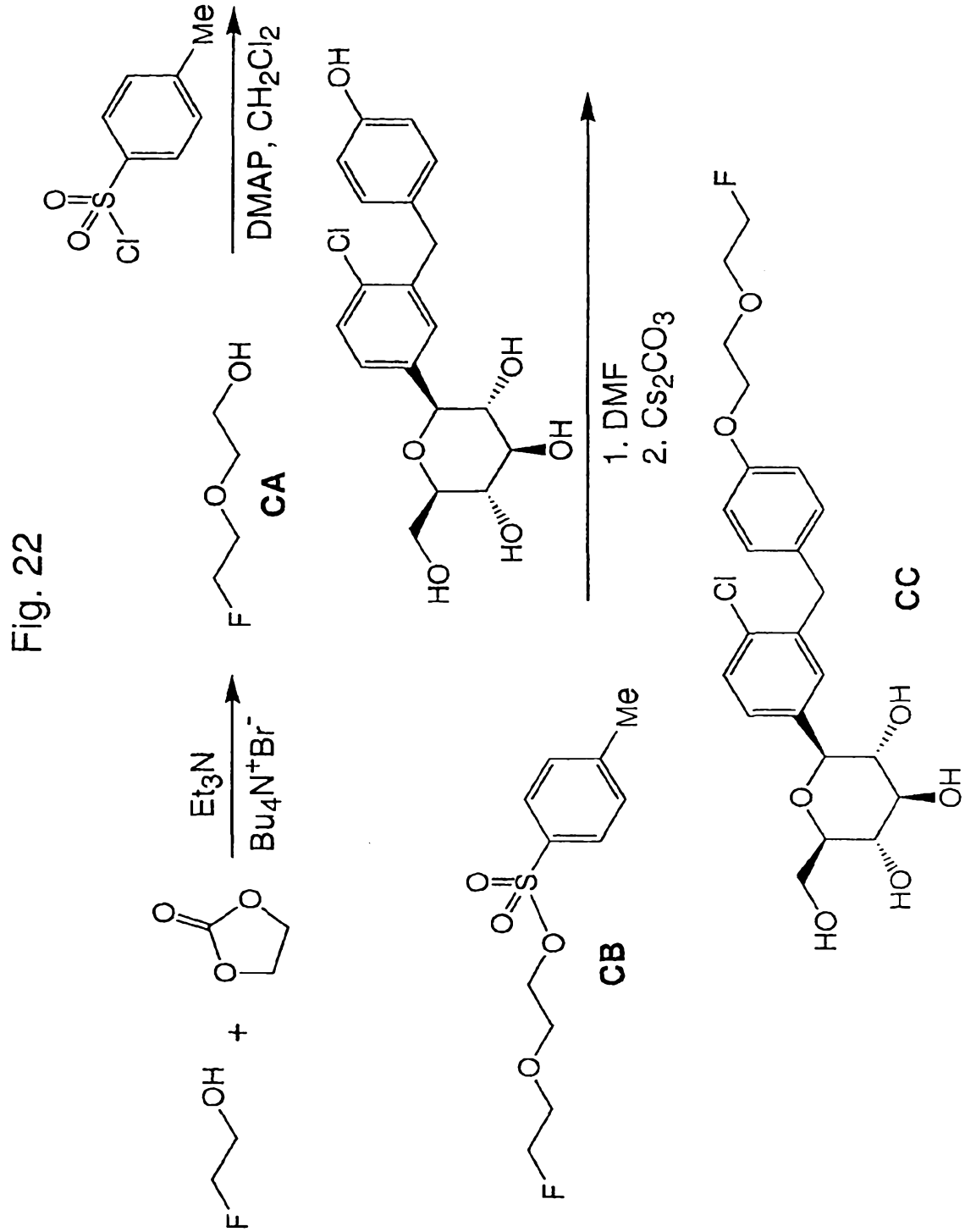


Fig. 23

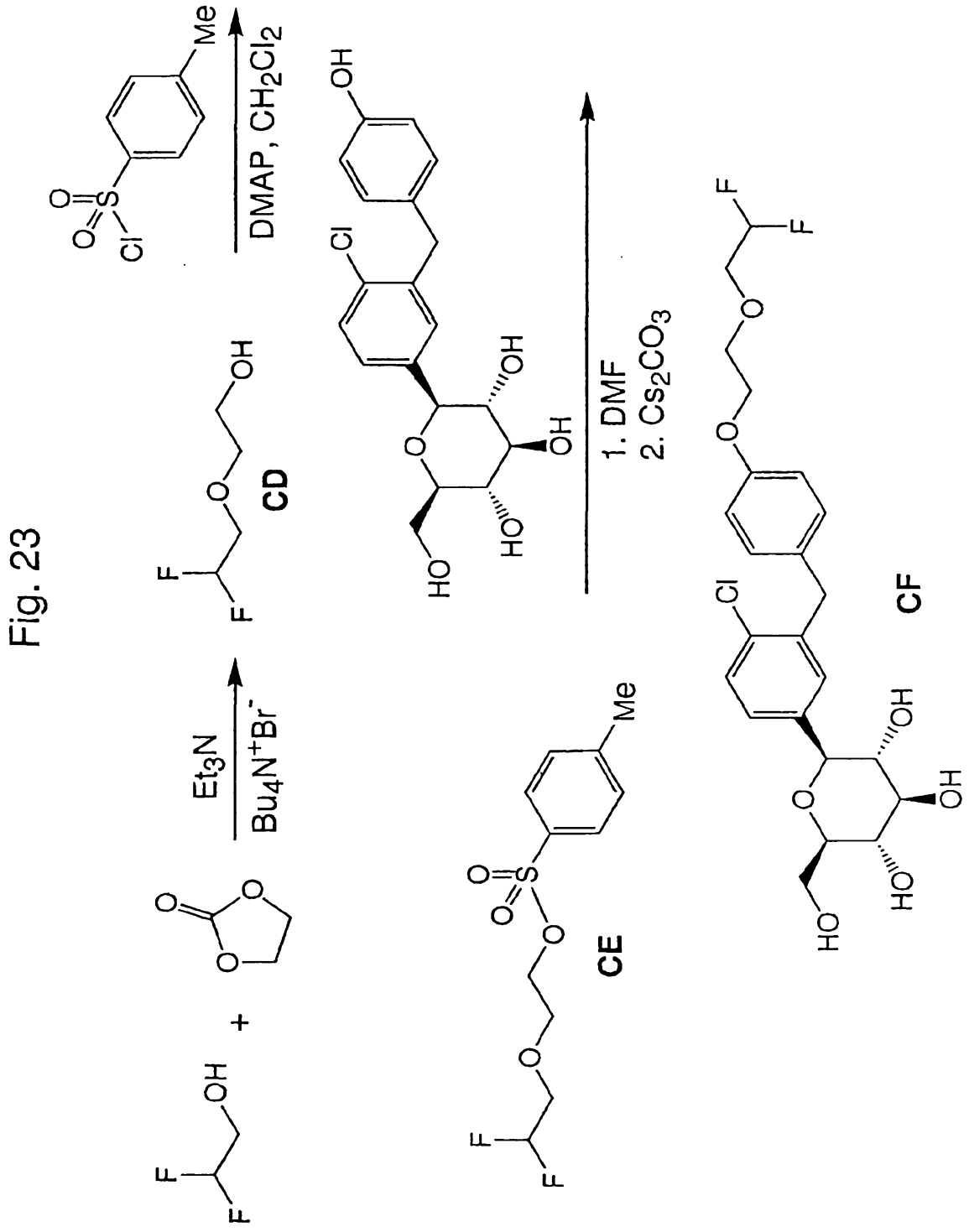


Fig. 24

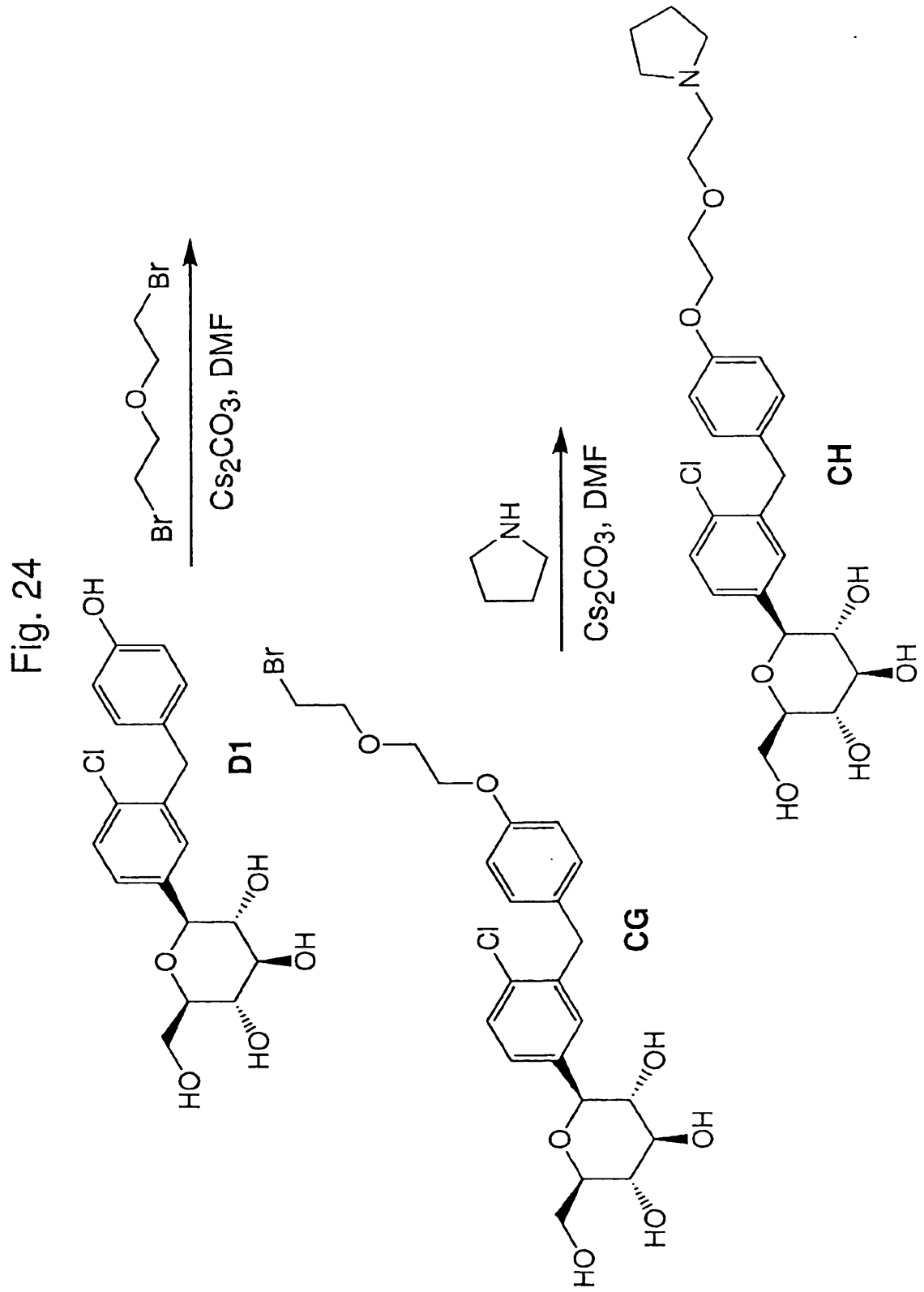


Fig. 25

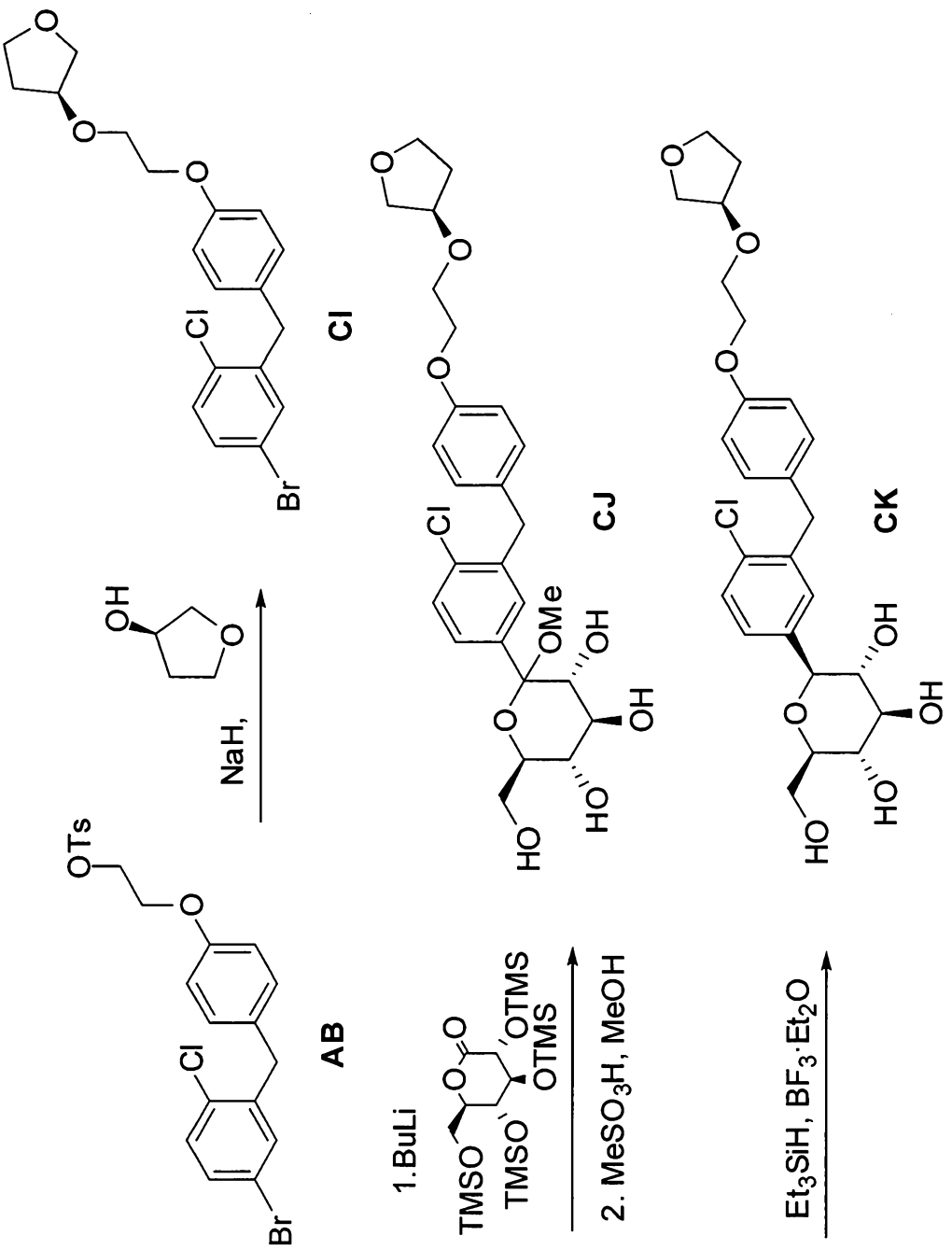

OTs
Cl
Br
AB
NaH,
OH
Cl
Br
CI
1.BuLi
TMSO
TMSO
OTMS
OTMS
2. MeSO3H, MeOH
OMe
OH
OH
HO
HO
CJ
Et3SiH, BF3·Et2O
OH
OH
HO
HO
CK

Fig. 26

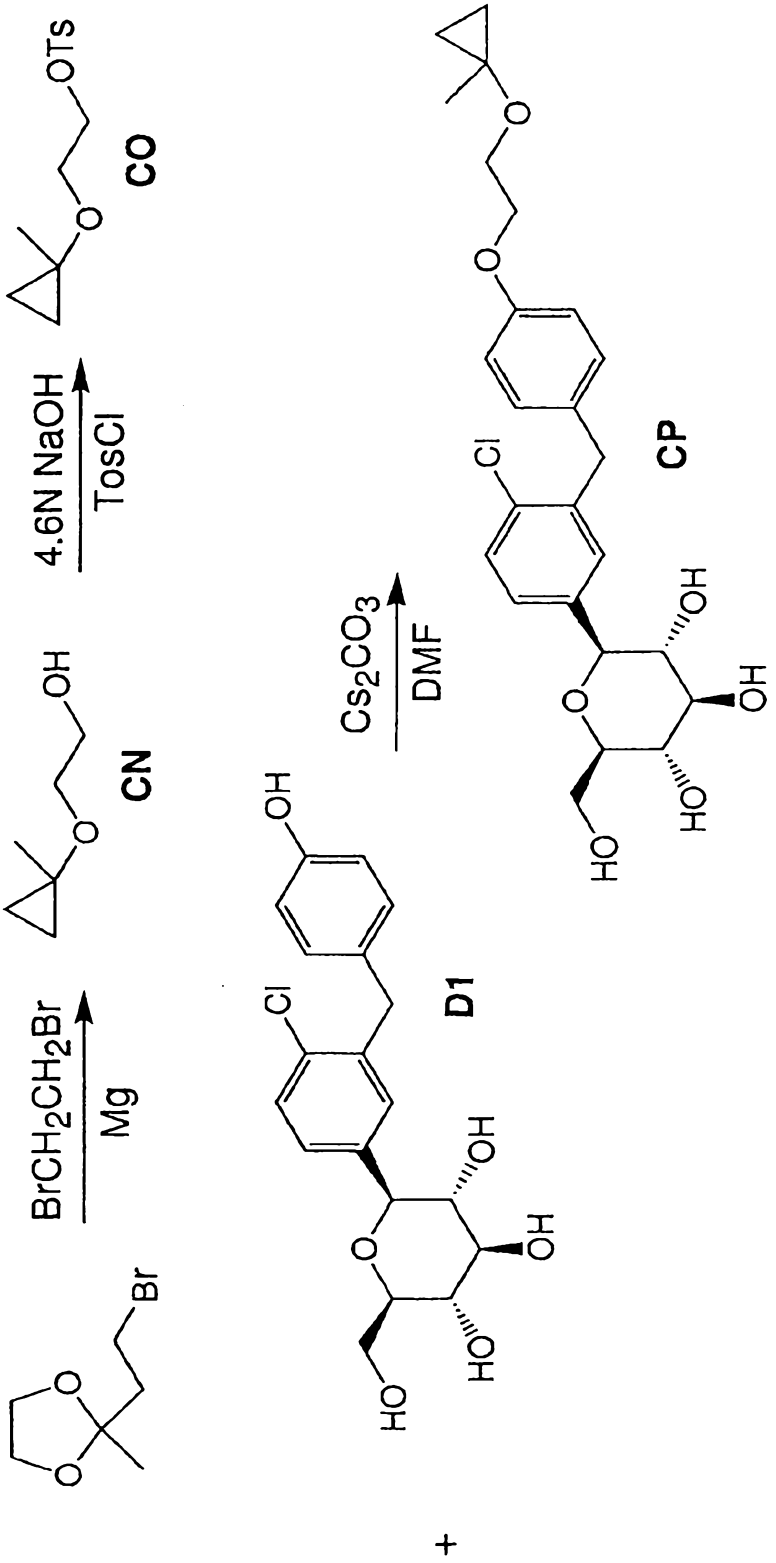

BrCH2CH2Br
Mg
4.6N NaOH
TosCl
Cs2CO3
DMF
CN
CO
D1
CP
Br
OTs
OH
Cl
HO

Fig. 27

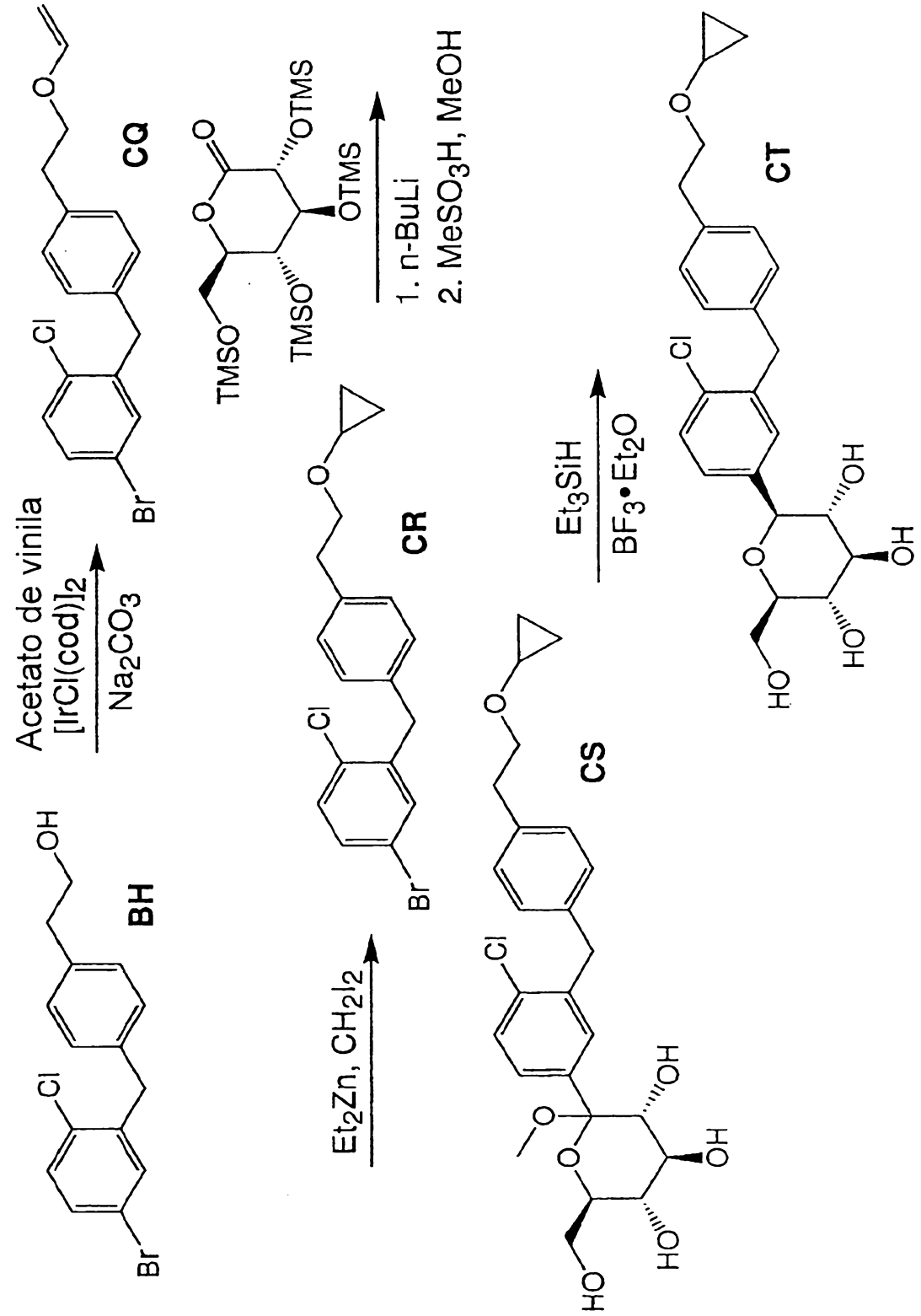

Acetato de vinila
[IrCl(cod)]2
Na2CO3
BH
CQ
Et2Zn, CH2I2
CR
1. n-BuLi
2. MeSO3H, MeOH
Et3SiH
BF3•Et2O
CS
CT
Cl
Br
OH
O
TMSO
OTMS
HO

Fig. 28

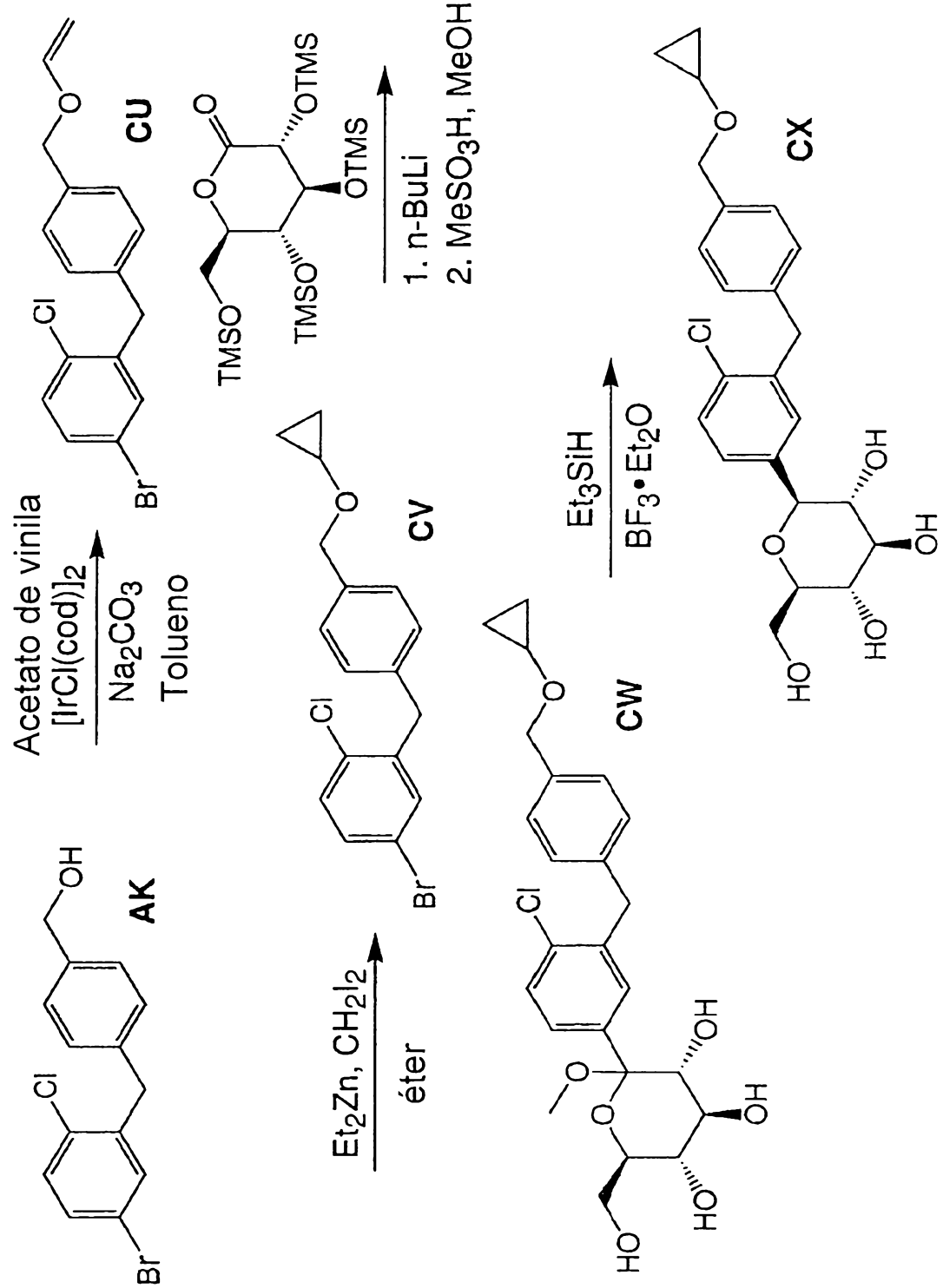

Acetato de vinila
[IrCl(cod)]2
Na2CO3
Tolueno
AK
CU
1. n-BuLi
2. MeSO3H, MeOH
Et2Zn, CH2I2
éter
CV
Et3SiH
BF3•Et2O
CW
CX
Cl
Br
OH
O
TMSO
OTMS
HO

Fig. 29 (Folha 1)

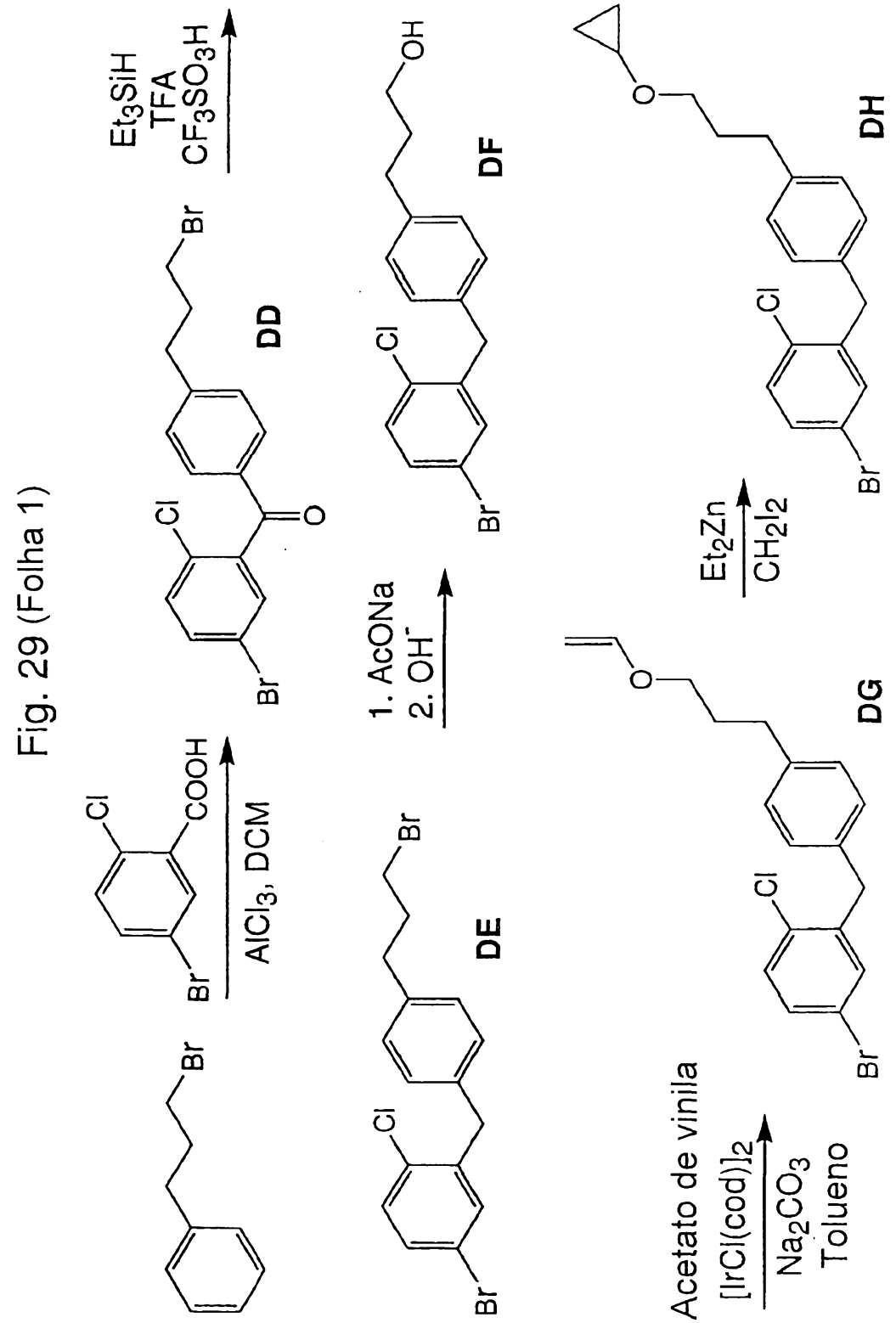


Fig. 29 (Folha 2)

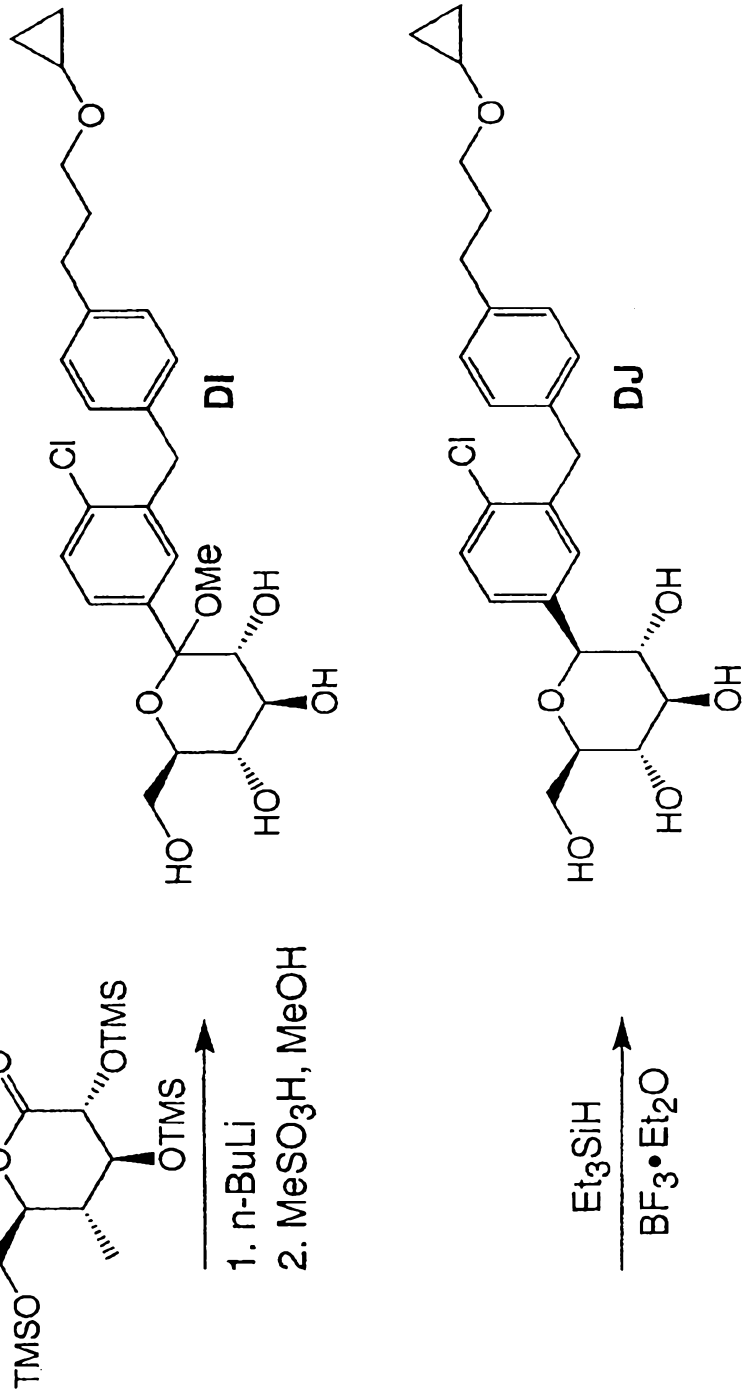


Fig. 30 (Folha 1)

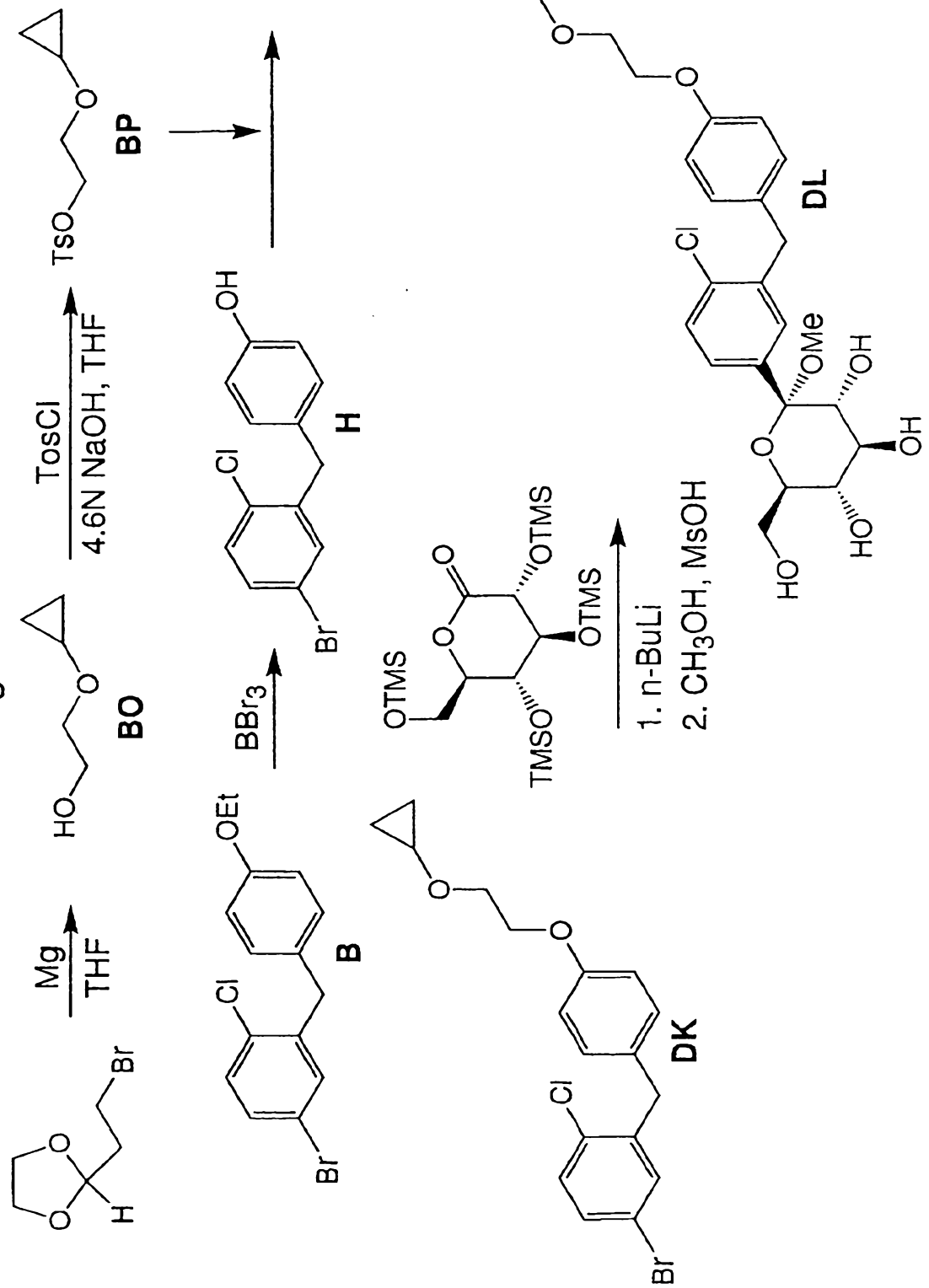
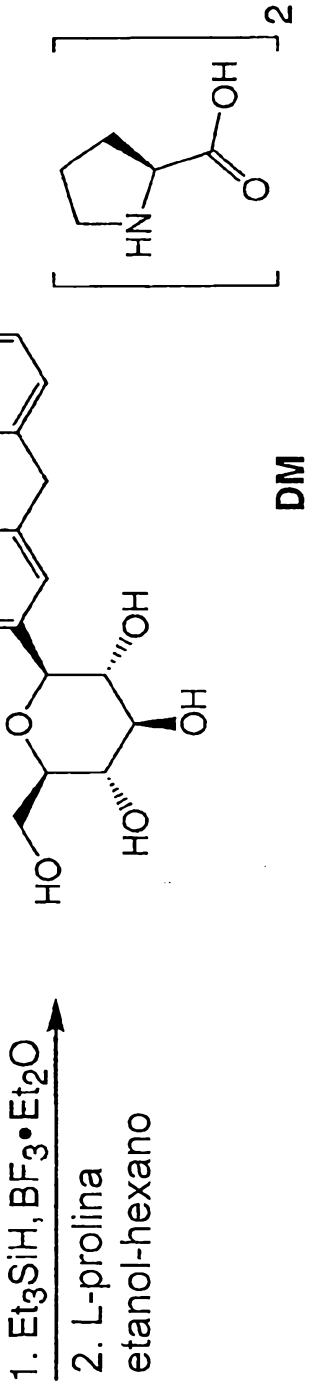


Fig. 30 (Folha 2)



DM

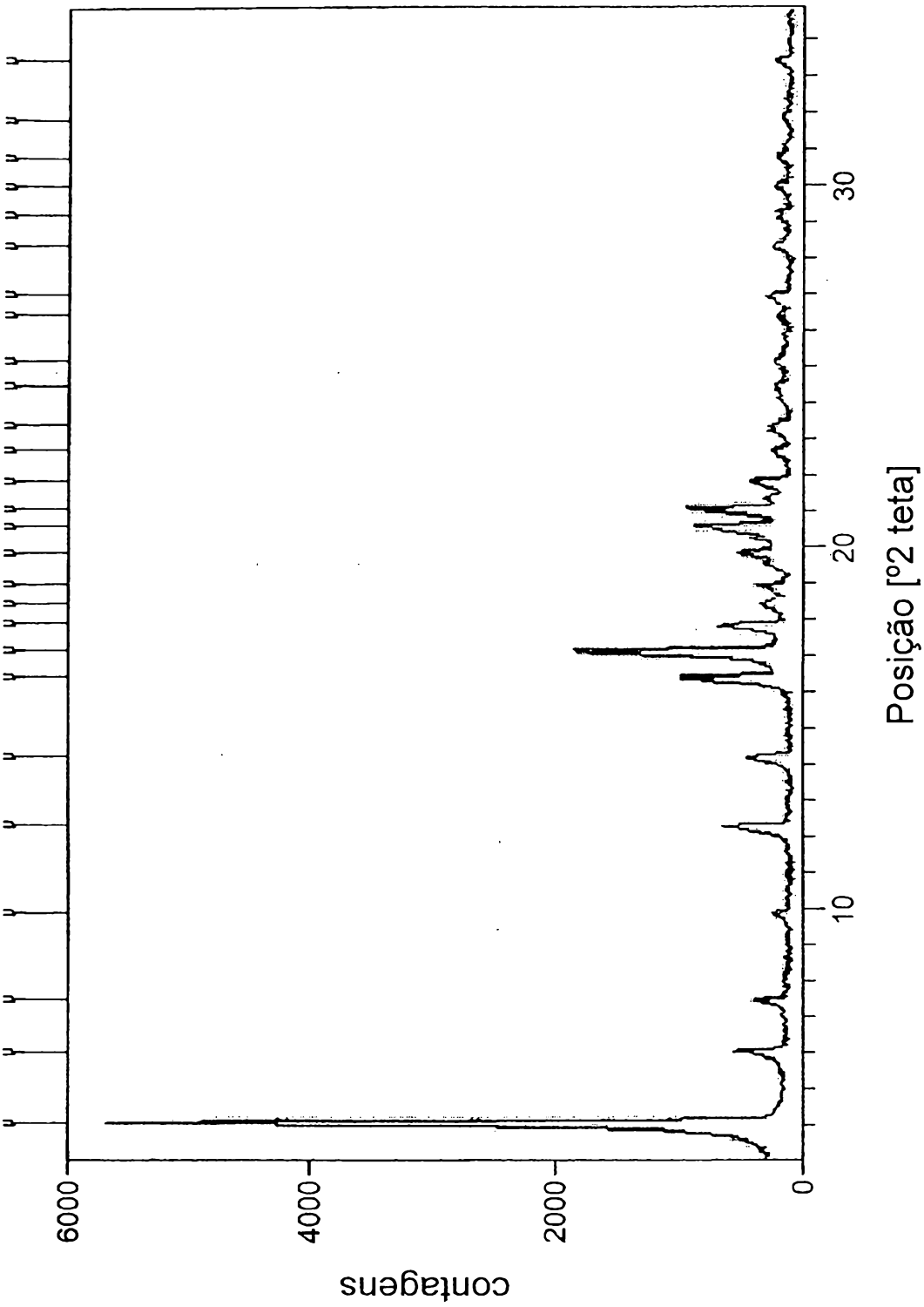
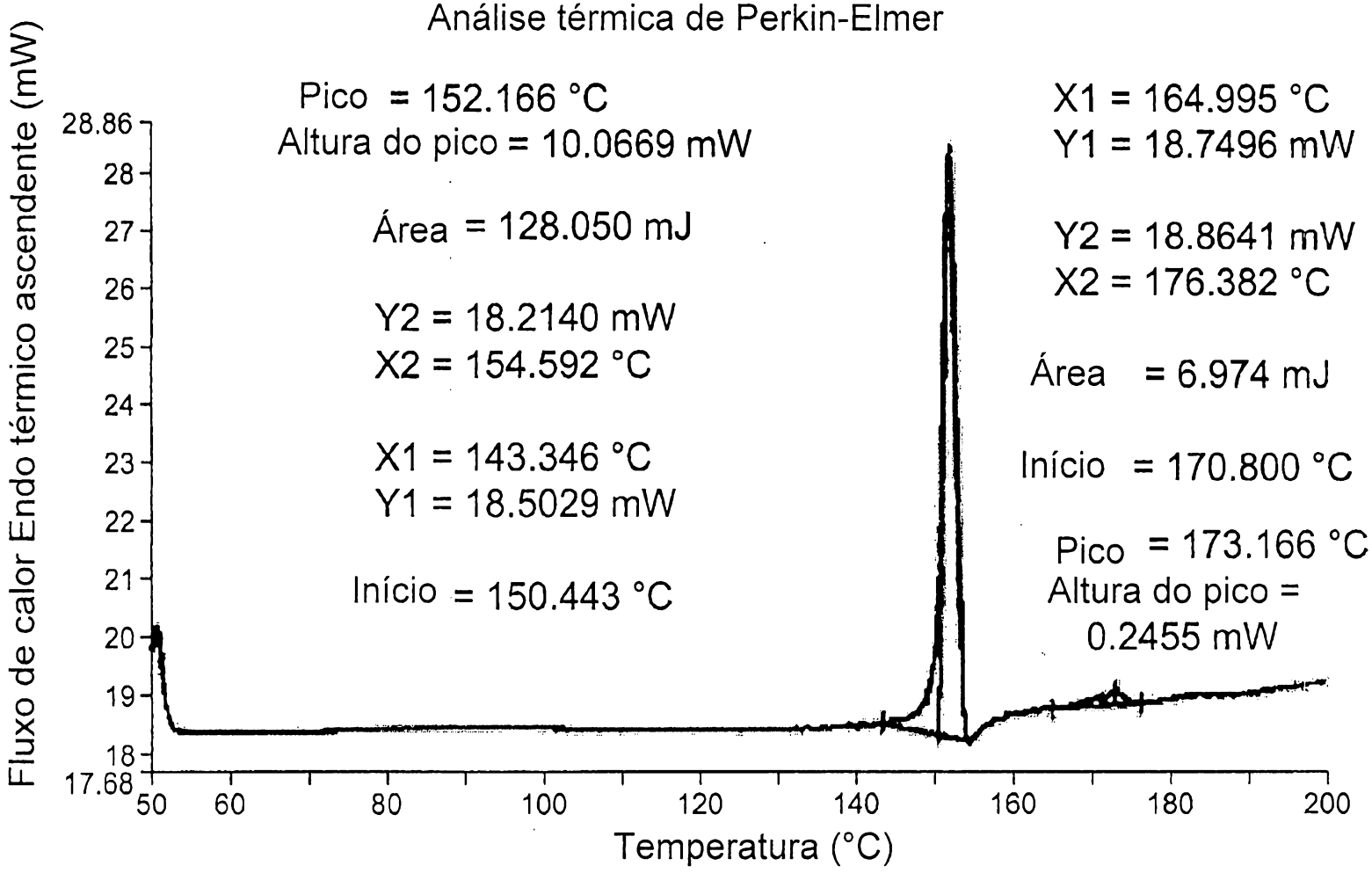


Fig. 31

Fig. 32

Análise térmica de Perkin-Elmer



1)Calor de 50,00º a 200,00 º C a 10,00 °C/min.