



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715248-5 A2



* B R P I 0 7 1 5 2 4 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 27/07/2007
(43) Data da Publicação: 04/06/2013
(RPI 2213)

(51) *Int.Cl.*:
C07H 19/01
A61K 31/7048
A61K 31/7056
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 43/00

(54) **Título:** DERIVADO ESPIROCETAL DE ANEL FUNDIDO E USO DESTES COMO FÁRMACO ANTI-DIABÉTICO

(30) **Prioridade Unionista:** 27/07/2006 JP 2006-205242

(73) **Titular(es):** Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha

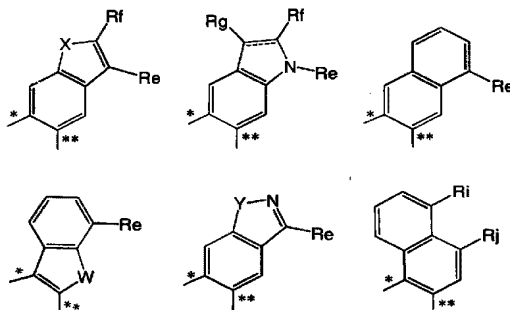
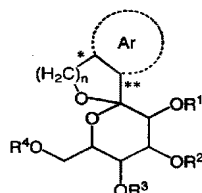
(72) **Inventor(es):** Kyouko Takami, Marina Yamaguchi, Masahiro Nishimoto, Takamitsu Kobayashi, Takashi Emura, Tsutomu Sato, Yoshihito Ohtake

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2007064802 de 27/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/013277de
31/01/2008

(57) **Resumo:** DERIVADO ESPIROCETAL DE ANEL FUNDIDO E USO DESTES COMO FÁRMACO ANTI-DIABÉTICO. É fornecido um composto representado pela Fórmula (I): [Fórmula 1] em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um grupo C_{7-14} alquila que pode ser substituído e $-C(=O)R_x$; n denota um número inteiro selecionado a partir de 1 e 2; e o anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pelas seguintes Fórmulas (a) a (f). [Fórmula 2] ou um pró-fármaco deste ou um sal farmacologicamente aceitável deste, bem como um agente farmacológico e uma composição farmacológica que contém tal composto ou um pró-fármaco deste, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.



Relatório Descritivo para Patente de Invenção para "DERIVADO ESPIROCETAL DE ANEL FUNDIDO E USO DESTES COMO FÁRMACO ANTI-DIABÉTICO".

A presente invenção refere-se a derivados espirocetais de anel fundido úteis como agentes farmacêuticos, pró-fármacos destes e sais farmacologicamente aceitáveis destes. Particularmente, a presente invenção refere-se a derivados espirocetais que inibem co-transportador 2 de Na⁺-glicose (SGLT2) e são desse modo úteis como agentes preventivos ou terapêuticos para diabetes tal como diabetes insulino dependente (diabetes Tipo 1), diabetes não insulino dependente (diabetes Tipo 2), complicações diabéticas e doenças causadas por hiperglicemia tais como obesidade, pró-fármacos destes e sais destes.

TÉCNICA ANTECEDENTE

Nos últimos anos, o número de pacientes diabéticos tem aumentado devido a ocidentalização de hábitos dietéticos, falta crônica de exercício e assim por diante. A diminuição na secreção de insulina e sensibilidade à insulina é observada em pacientes diabéticos, a qual é causada por hiperglicosemia crônica, também causa elevação do nível de açúcar no sangue e conduz a agravação dos sintomas.

Os fármacos de biguanida, fármacos de sulfoniluréia, inibidores de glicosidase, sensibilizadores de insulina, etc., foram utilizados como fármacos terapêuticos para diabetes. Entretanto, efeitos colaterais tais como acidose láctica quanto aos fármacos de biguanida, hipoglicemia quanto aos fármacos de sulfoniluréia, diarreia quanto aos inibidores de glicosidase, foram relatados, e agora o desenvolvimento de fármacos terapêuticos para diabetes de acordo com novos mecanismos de ação diferentes destes fármacos, é exigido avidamente.

Foi relatado que, Floridizina, que é um derivado de glicose de ocorrência natural, inibe a ocorrência de co-transportador 2 de glicose dependente de sódio (SGLT2) no sítio S1 do túbulo proximal renal, e desse modo inibe a reabsorção de glicose excessiva no rim, promove a excreção de glicose e exibe a ação hipoglicêmica (refere-se a Documento de Não Patente

1). Depois disso, até o presente, estudos sobre os fármacos terapêuticos para diabetes baseado em inibição de SGLT2, foram realizados extensivamente.

Por exemplo, compostos utilizáveis como inibidores de SGLT2 são
5 relatados em JP 2000-080041 A (Documento de Patente 1), WO01/068.660 (Documento de Patente 2), WO04/007.517 (Documento de Patente 3), etc. Entretanto, Floridizina e os compostos descritos nos pedidos de patente supracitados são considerados ser problemáticos, visto que quando eles são administrados oralmente, eles são facilmente hidrolizados por glicosidase e
10 similares, presentes no intestino delgado, e o efeito farmacológico destes desaparece imediatamente. Além disso, quanto à Floridizina, foi relatado que floretina, que é a porção aglicona desta, inibe fortemente um transportador de açúcar do tipo difusão facilitada e causa influências ruins, tal que a concentração de glicose no cérebro diminui quando a floretina é administrada em
15 uma veia de rato (por exemplo, refere-se ao Documento de Não Patente 2).

Portanto, tentar converter os compostos para pró-fármacos foi feito com a finalidade de prevenir tal decomposição e melhorar a eficiência de absorção. Entretanto, embora seja desejável que os pró-fármacos administrados sejam adequadamente metabolizados e alterados em um compos-
20 to ativo no ou na redondeza do órgão alvo, há de fato várias enzimas metabólicas no corpo vivo e há tantas diferenças entre indivíduos que a ação estável não pode ser exibida em muitos casos. Da mesma forma, foram feitas tentativas para converter a ligação de glicosídeo do composto para uma ligação de carbono-carbono (refere-se aos Documentos de Patente 4 a 21),
25 porém outra melhora é exigida nas características como agentes farmacêuticos, incluindo atividade e estabilidade metabólica.

Documento de Patente 1

JP 2000-080041 A

[Documento de Patente 2]

30 Publicação Internacional WO01/068660

[Documento de Patente 3]

Publicação Internacional WO04/007517

- [Documento de Patente 4]
Pub. de Pedido de Patente US No. 2001/041.674
[Documento de Patente 5]
Pub. de Pedido de Patente US No. 2002/137.903
- 5 [Documento de Patente 6]
Publicação Internacional WO01/027.128
[Documento de Patente 7]
Publicação Internacional WO02/083066
[Documento de Patente 8]
- 10 Publicação Internacional WO04/013118
[Documento de Patente 9]
Publicação Internacional WO03/099836
[Documento de Patente 10]
Publicação Internacional WO04/080990
- 15 [Documento de Patente 11]
Pub. de Pedido de Patente US No. 2005/209.166
[Documento de Patente 12]
Publicação Internacional WO05/085237
[Documento de Patente 13]
- 20 Publicação Internacional WO05/085265
[Documento de Patente 14]
Publicação Internacional WO05/012318
[Documento de Patente 15]
Publicação Internacional WO05/012326
- 25 [Documento de Patente 16]
Pub. de Pedido de Patente US No. 2006/063.722
[Documento de Patente 17]
Pub. de Pedido de Patente US No. 2006/035.841
[Documento de Patente 18]
- 30 Pub. de Pedido de Patente US No. 2006/074,031
[Documento de Patente 19]
Publicação Internacional WO06/002.912

[Documento de Patente 20]

Publicação Internacional WO06/008038

[Documento de Patente 21]

Publicação Internacional WO06/010557

5 [Documento de Não Patente 1]

J. Clin. Invest., Vol. 93, página 397, 1994,

[Documento de Não Patente 2]

Stroke, Vol. 14, página 388, 1983,

[DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO]

10 [PROBLEMAS A SER RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO]

Um objetivo da presente invenção é fornecer um derivado espirocetal de anel fundido que tem características preferíveis como um agente farmacêutico. Particularmente, um objetivo da presente invenção é fornecer um derivado espirocetal de anel fundido que tem uma ação hipoglicêmica, bem como características preferíveis como um agente farmacêutico, tal como eficácia prolongada, estabilidade metabólica ou segurança. Outro objetivo da presente invenção é fornecer uma composição farmacêutica utilizada para a prevenção ou tratamento de diabetes, tal como diabetes insulínica dependente (diabetes Tipo 1) e diabetes não insulínica dependente (diabetes Tipo 2), complicações diabéticas e doenças causadas por hiperglicemia tal como obesidade.

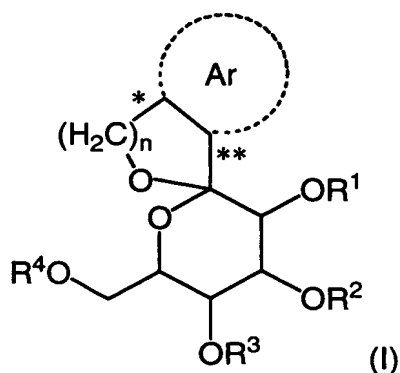
MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Como um resultado de investigações intensivas realizadas pelos presentes inventores para obter os objetivos supracitados, a presente invenção foi concluída pela descoberta que, derivados espirocetais de anel fundido, representados pela Fórmula (I) têm uma excelente ação inibidora de SGLT2.

Especificamente, de acordo com um aspecto da presente invenção, os seguintes compostos ou pró-fármacos destes, ou sais farmacêuticamente aceitáveis de referidos compostos ou pró-fármacos, são fornecidos.

(1) Um composto representado pela Fórmula (I) ou um pró-fármaco deste ou um sal farmacêuticamente aceitável deste:

[Fórmula 1]



em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila que pode ser substituído com um ou mais R_a , um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um ou mais R_b e $-C(=O)R_x$;

R_x é um grupo C_{1-6} alquila que pode ser substituído com um ou mais R_a , um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais R_b , um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais R_b ou um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído com um ou mais R_a ;

n é um número inteiro selecionado a partir de 1 e 2;

R_a é cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído com um ou mais R_c , um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais R_d , um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais R_d , um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais R_d , um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais R_d , um grupo mercapto, um grupo C_{1-6} alquiltio que pode ser substituído com um ou mais R_c , um grupo C_{1-6} alquilsulfinila que pode ser substituído com um ou mais R_c , um grupo C_{1-6} alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais R_c , um grupo C_{1-6} alcoxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais R_c e um grupo C_{1-6} alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais R_c ;

R_b é cada qual independentemente selecionado a partir de um grupo C_{1-6} alquila que pode ser substituído com um ou mais R_c , um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído com um ou mais R_c , um grupo C_{2-6}

- alquenila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquini-
nila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₇₋₁₄ aralquila
que pode ser substituído com um ou mais Rd, um átomo de halogênio, um
grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo
5 C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo arila que
pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser
substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substitu-
ído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído
com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode
10 ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila que pode
ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode
ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilcarbonila que pode
ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alcoxicarbonila que pode
ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₃ alquilenodióxi, um grupo
15 heterociclila e um grupo heterociclíloxi;

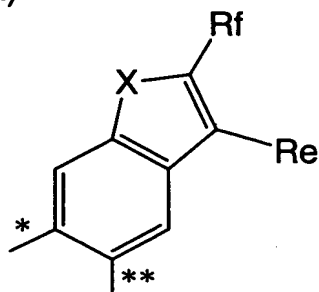
- Rc é cada qual independentemente selecionado a partir de um
átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um
grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo arila que pode ser substituído
com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou
20 mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd,
um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um
grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

- Rd é cada qual independentemente selecionado a partir de um
grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais átomos de halo-
25 gênio, um grupo C₇₋₁₄ aralquila, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila,
um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino
e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

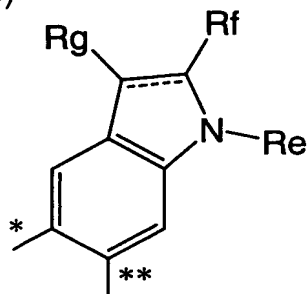
anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pela seguinte Fór-
mula (a) a (f):

[Fórmula 2]

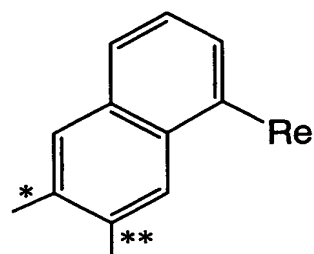
(a)



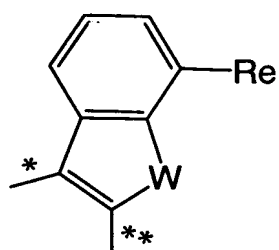
(b)



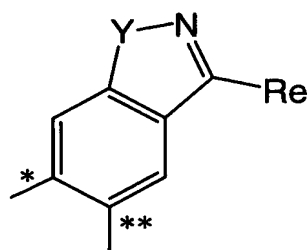
(c)



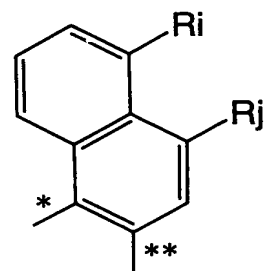
(d)



(e)



(f)



em que X é N-Rh, O ou S;

Re é um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

5

Rf e Rg são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio e um grupo C_{1-6} alquila;

W é N-Rh, O ou S;

Y é N-Rh, O ou S;

10

Rh é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

Ri e Rj são um átomo de hidrogênio, um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

contanto que, um dentre Ri ou Rj deva ser um átomo de hidrogênio;

15

exceto onde Ri e Rj sejam um átomo de hidrogênio; e

[Fórmula 3]

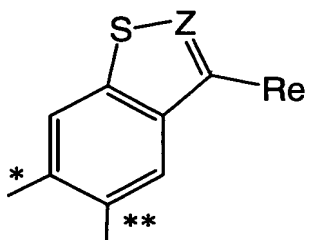
=====

representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, e * e ** respectivamente representam um sítio de ligação, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

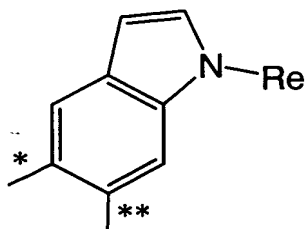
(2) O composto de acordo com o (1) anterior, em que o anel Ar é representado pelas seguintes Fórmulas (g) a (i),

[Fórmula 4]

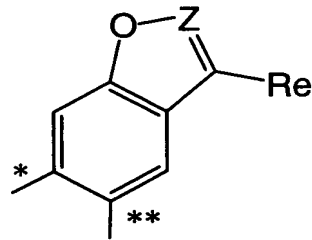
(g)



(h)



(i)



em que Z é CH ou N; e

Re é um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

(3) O composto de acordo com qualquer um dos (1) ou (2) anteriores, em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio e $-C(=O)Rx$, e Rx é um grupo C_{1-6} alquila que pode ser substituído com um ou mais Ra ou um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Ra.

(4) O composto de acordo com o (3) anterior, em que R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são um átomo de hidrogênio.

(5) O composto de acordo com qualquer um dos (1) a (4) anteriores, em que n é 1.

(6) O composto de acordo com qualquer um dos (1) a (4) anteriores, em que n é 2.

(7) Um composto selecionado a partir de:

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-trioi;
(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-

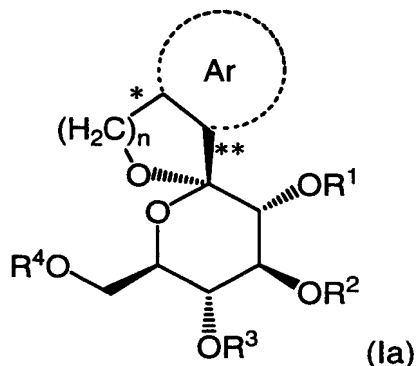
- espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-8-[(4-etilfenil)metil]-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-
 espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-3-[(4-
 5 trifluorometilfenil)metil]-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-
 3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-3-[(4-
 trifluorometoxifenil)metil]-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-
 3',4',5'-triol;
 10 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-fluorofenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-ciclopropilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-
 tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3-[(4-metilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-
 15 espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3-[(4 isopropilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-
 tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 20 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(benzotiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-
 tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-2-metil-3',4',5',6'-
 tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-
 25 tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-(4-etilfenil)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-1-[(4-
 trifluorometoxifenil)metil]-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-
 30 triol;
 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-fluorofenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;

- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-1-[(4-trifluorometilfenil)metil]-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-1-[(4-metilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 5 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-ciclopropilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-1-[(4-n-propilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 10 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-1-[(4 isopropilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(5-fluorobenzotiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 15 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(benzotiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[2-(4-etilfenil)etil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-3-cloro-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 20 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-8-[(4-isopropilfenil)metil]-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-8-[(4-metilfenil)metil]-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 25 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indazol-5(1H,7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisoxazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisotiazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 30 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol; e

(3'R,4'S,5'S,6'R,8S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,g]naftaleno-8(6H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-trioi;
 , ou um pró-fármaco destes ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

(8) Um composto representado pela Fórmula (Ia):

5 [Fórmula 5]



em que R¹, R², R³, e R⁴ são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Ra, um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb e -C(=O)Rx;

10 Rx é um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Ra, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rb, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Ra;

n é um número inteiro selecionado a partir de 1 e 2;

15 Ra é cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alcoxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc e um grupo C₁₋

25

₆ alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc;

Rb é cada qual independentemente selecionado a partir de um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₃₋₈ cicloalquila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquênica que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquênica que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfínica que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc e um grupo C₁₋₆ alcóxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₃ alquilenodióxi, um grupo heterociclila e um grupo heterociclíloxi;

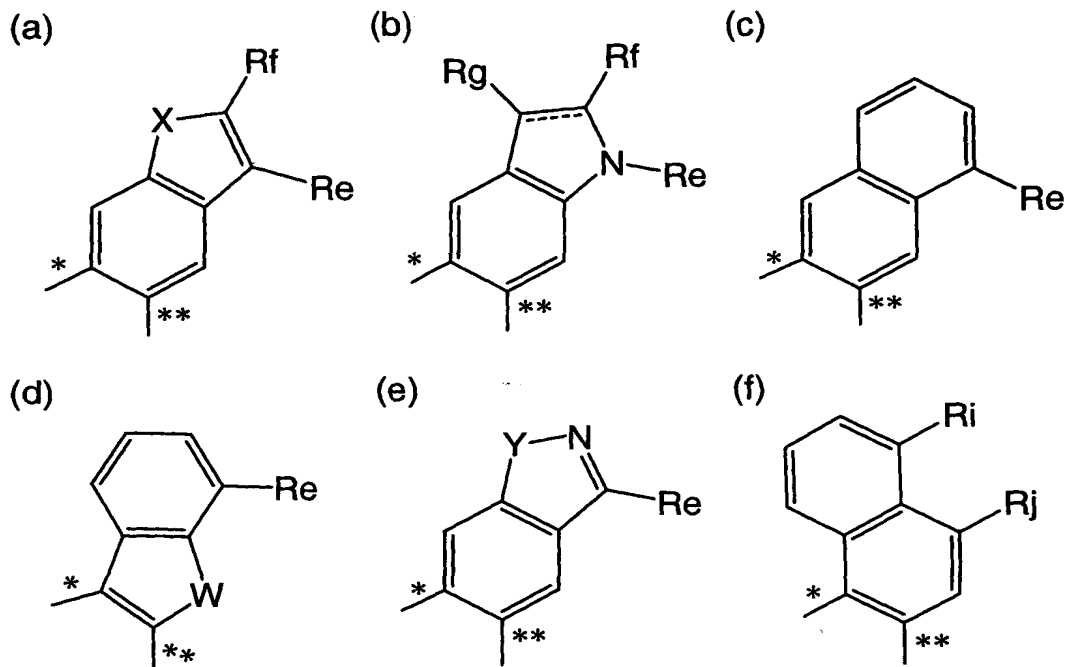
Rc é cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

Rd é cada qual independentemente selecionado a partir de um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C₇₋₁₄ aralquila, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pela seguinte Fór-

mula (a) a (f),

[Fórmula 6]



em que X é N-Rh, O ou S;

Re é um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um
5 ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilalquila que pode ser substituído com
um ou mais Rb;

Rf e Rg são cada qual independentemente selecionados a partir
de um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio e um grupo C_{1-6} alquila;

W é N-Rh, O ou S;

10 Y é N-Rh, O ou S;

Rh é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

Ri e Rj são um átomo de hidrogênio, um grupo C_{7-14} aralquila
que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilal-
quila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

15 contanto que, um dentre Ri ou Rj deva ser um átomo de hidro-
gênio;

exceto onde Ri e Rj sejam um átomo de hidrogênio; e

[Fórmula 7]

=====

representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, e * e ** respectivamente representam um sítio de ligação, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 De acordo com outro aspecto da presente invenção, são fornecidas as seguintes composições farmacêuticas.

(9) Uma composição farmacêutica que compreende um composto descrito nos (1) a (8) anteriores, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste que é utilizado como um inibidor de co-transportador de Na^+ -glicose.

10 (10) Uma composição farmacêutica que compreende um composto descrito (1) a (8) nos anteriores, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que é utilizado para prevenção ou tratamento de diabetes, hiperglicemia, complicações diabéticas causadas por isto ou obesidade.

15 (11) A composição farmacêutica de acordo com o (10) anterior, em que o diabetes é diabetes insulínodépendente (diabetes Tipo 1) ou diabetes não insulínodépendente (diabetes Tipo 2).

De acordo com outro aspecto da presente invenção, uma composição farmacêutica que compreende um composto representado pela
20 Fórmula (I) ou (Ia), ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que é utilizado para prevenção ou tratamento de diabetes (por exemplo, diabetes insulínodépendente (diabetes Tipo 1) ou diabetes não insulínodépendente (diabetes Tipo 2)), hiperglicemia, complicações diabéticas causadas por isto, ou obesidade, é fornecida.

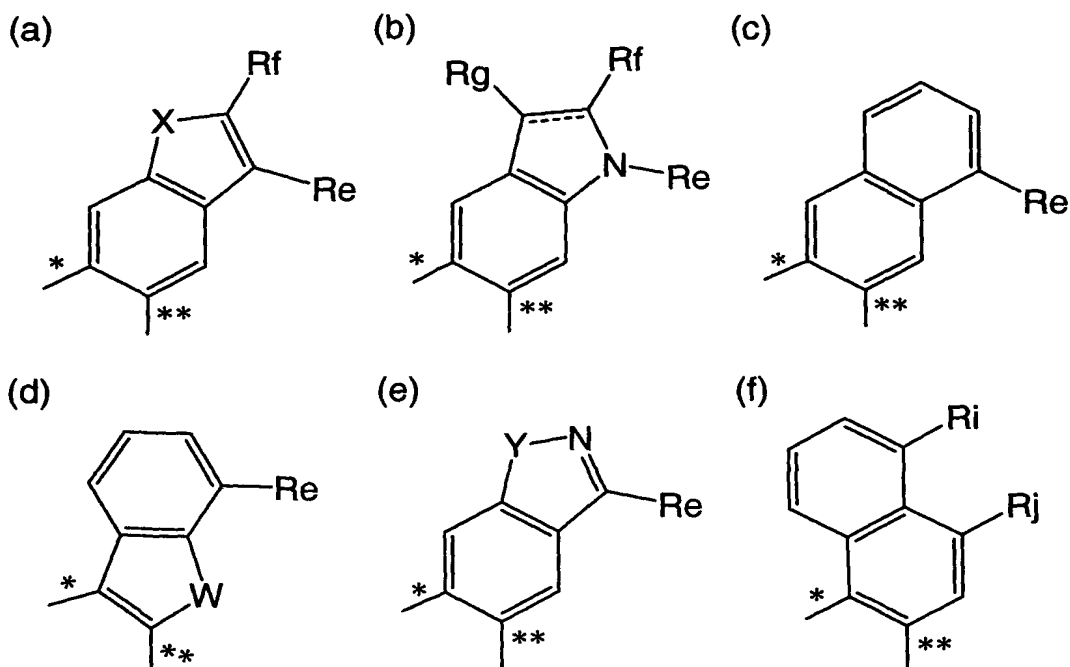
25 De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para prevenir ou tratar diabetes (por exemplo, diabetes insulínodépendente (diabetes Tipo 1) ou diabetes não insulínodépendente (diabetes Tipo 2)), hiperglicemia, ou complicações diabéticas causadas por isto, ou obesidade, compreendendo administrar em um paciente uma dose
30 terapêutica eficaz do composto representado pela Fórmula (I) ou (Ia), ou um pró-fármaco deste ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

Na Fórmula supracitada (I) ou (Ia), exemplos dos grupos repre-

sentados por R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 incluem um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{7-14} aralquila, um grupo C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo C_{7-14} aralquilcarbonila, um grupo C_{1-6} alcóxicarbonila e um grupo C_{7-14} aralquiloxicarbonila. Estes grupos podem da mesma forma ser substituídos com um ou mais substituintes, cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo carbóxi, um grupo amino e um grupo amino substituído. Um átomo de hidrogênio é especialmente preferido como R^1 , R^2 , R^3 e R^4 .

Nas Fórmulas supracitadas (I) e (Ia), o anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pelas seguintes Fórmulas (a) a (f).

[Fórmula 8]



Os grupos preferidos representados pela Fórmula (a) incluem, por exemplo, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]benzotiofenila, grupo 3-[(4-(metiltio)fenil)metil]benzotiofenila, grupo 3-[(4-isopropilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]-2-metilbenzotiofenila, grupo 2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]benzofuranila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil]benzofuranila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]benzofuranila,

grupo 3-[(4-(metiltio)fenil)metil]benzofuranila, grupo 3-[(4-isopropilfenil) metil]benzofuranila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]-2-metilbenzofuranila, grupo 2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]benzofuranila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]indolila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil]indolila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]indolila, grupo 3-[(4-(metiltio)fenil)metil]indolila, grupo 3-[(4-isopropilfenil)metil]indolila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]-2-metilindolila, grupo 2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil] indolila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]-1-metilindolila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil] - 1-metilindolila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]-1-metilindolila, grupo 3-[(4-(metiltio) fenil)metil]-1-metilindolila, grupo 3-[(4-isopropilfenil)metil]-1- metilindolila, grupo 1,2-dimetil-3-[(4-etilfenil)metil]-indolila e grupo 2-cloro-3- [(4-etilfenil)metil]-1-metilindolila. Os compostos especialmente preferíveis são aqueles em que X é S. Especificamente, o grupo 3-[(4-etilfenil) me- til]benzotiofenila é preferido. Também, é preferido que Rf seja independen- temente H, CH₃ ou Cl. Além disso, Re é preferivelmente grupo 4- etilfenilmetila.

Os grupos preferidos representados pela Fórmula (b) incluem, por exemplo, grupo 1-[(4-etilfenil)metil]indolila, grupo 1-[(4-metilfenil)metil] indolila, um grupo 1-[(4-metoxifenil)metil]indolila, grupo 1-[(4-(metiltio)fenil) metil]indolila, grupo 1-[(4-isopropilfenil)metil]indolila, grupo 1-[(4-etilfenil) me- til]indolinila, grupo 1-[(4-metilfenil)metil]indolinila, grupo 1-[(4-metoxifenil) me- til]indolinila, grupo 1-[(4-(metiltio)fenil)metil]indolinila, grupo 1-[(4-isopropil- fenil)metil]indolinila, grupo 1-[(4-etilfenil)metil]-2-metilindolila, grupo 1-[(4- metilfenil)metil]-2-metilindolila, grupo 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilindolila, grupo 1-[(4-(metiltio)fenil)metil]-2-metilindolila, grupo 1-[(4-isopropilfenil) me- til]-2-metilindolila, grupo 2-cloro-1-[(4-etilfenil)metil]indolila, grupo 2-cloro-1- [(4-metilfenil)metil]indolila, grupo 2-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]indolila, grupo 2-cloro-1-[(4-(metiltio)fenil)metil]indolila e grupo 2-cloro-1-[(4-isopropilfenil) metil]indolila. Especificamente, o grupo 1-[(4-etilfenil)metil]indolila é preferi- do. É especialmente preferível para Rf e Rg serem cada qual independen- temente H, CH₃ ou Cl. Além disso, Re é preferivelmente grupo 4- etilfenilmetila, e

[Fórmula 9]

=====

é preferivelmente uma ligação dupla.

Os grupos preferidos representados pela Fórmula (c) incluem, por exemplo, grupo 8-[(4-etilfenil)metil]naftila, grupo 5-[(4-metilfenil)metil]naftila, grupo 8-[(4-metoxifenil)metil]naftila, grupo 8-[(4-(metiltio)fenil)metil]naftila e grupo 8-[(4-isopropilfenil)metil]naftila. Especificamente, o grupo 8-[(4-etilfenil)metil]naftila é preferido.

Os grupos preferidos representados pela Fórmula (d) incluem, por exemplo, grupo 7-[(4-etilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 7-[(4-metilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 7-[(4-metoxifenil)metil]benzotiofenila, grupo 7-[(4-(metiltio)fenil)metil]benzotiofenila, grupo 7-[(4-isopropilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 7-[(4-etilfenil)metil]-2-metilbenzotiofenila, grupo 2-cloro-7-[(4-etilfenil)metil]benzotiofenila, grupo 7-[(4-etilfenil)metil]benzofuranila, grupo 7-[(4-metilfenil)metil]benzofuranila, grupo 7-[(4-metoxifenil)metil]benzofuranila, grupo 7-[(4-(metiltio)fenil)metil]benzofuranila, grupo 7-[(4-isopropilfenil)metil]benzofuranila, grupo 7-[(4-etilfenil)metil]-2-metilbenzofuranila, grupo 2-cloro-7-[(4-etilfenil)metil]benzofuranila, grupo 7-[(4-etilfenil)metil]indolila, grupo 7-[(4-metilfenil)metil]indolila, grupo 7-[(4-metoxifenil)metil]indolila, grupo 7-[(4-(metiltio)fenil)metil]indolila, grupo 7-[(4-isopropilfenil)metil]indolila, grupo 7-[(4-etilfenil)metil]-1-metilindolila, grupo 7-[(4-metilfenil)metil]-1-metilindolila, grupo 7-[(4-metoxifenil)metil]-1-metilindolila, grupo 7-[(4-(metiltio)fenil)metil]-1-metilindolila, grupo 7-[(4-isopropilfenil)metil]-1-metilindolila, grupo 1,2-dimetil-7-[(4-etilfenil)metil]indolila e grupo 2-cloro-7-[(4-etilfenil)metil]-1-metilindolila. Os compostos especialmente preferíveis são aqueles em que W é S. Especificamente, o grupo 7-[(4-etilfenil)metil]benzotiofenila é preferido. Além disso, Re é preferivelmente grupo 4-etilfenilmetila.

Os grupos preferidos representados pela Fórmula (e) incluem, por exemplo, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]benzoisoxazolila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil]benzoisoxazolila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]benzoisoxazolila, grupo 3-[(4-(metiltio)fenil)metil]benzoisoxazolila, grupo 3-[(4-isopropilfenil)metil]

benzoisoxazolila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]benzoisotiazolila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil]benzoisotiazolila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]benzoisotiazolila, grupo 3-[(4-(metiltio)fenil)metil]benzoisotiazolila, grupo 3-[(4-isopropilfenil) metil]benzoisotiazolila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]indazolila, grupo 3-[(4-metilfenil)metil]indazolila, grupo 3-[(4-metoxifenil)metil]indazolila, grupo 3-[(4-(metiltio)fenil)metil]indazolila, grupo 3-[(4-isopropilfenil)metil]indazolila. Especificamente, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]benzoisoxazolila, grupo 3-[(4-etilfenil)metil]benzoisotiazolila ou grupo 3-[(4-etilfenil)metil]indazolila é preferido.

Os grupos preferidos representados pela Fórmula (f) incluem, por exemplo, grupo 5-[(4-etilfenil)metil]naftila, grupo 5-[(4-metilfenil)metil]naftila, grupo 5-[(4-metoxifenil)metil]naftila, grupo 5-[(4-(metiltio)fenil) metil]naftila, grupo 5-[(4-isopropilfenil)metil]naftila, grupo 4-[(4-etilfenil)metil]naftila, grupo 4-[(4-metilfenil)metil]naftila, grupo 4-[(4-metoxifenil)metil]naftila, grupo 4-[(4-(metiltio)fenil)metil]naftila e grupo 4-[(4-isopropilfenil)metil]naftila. Especificamente, o grupo 5-[(4-etilfenil)metil]naftila ou grupo 4-[(4-etilfenil)metil]naftila é preferido.

O termo "grupo C_{1-6} alquila" na presente especificação significa um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 to 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, i-butila, t-butila, n-pentila, 3-metilbutila, 2-metilbutila, 1-metilbutila, 1-etilpropila, n-hexila, 4-metilpentila, 3-metilpentila, 2-metilpentila, 1-metilpentila, 3-etilbutila, 2-etilbutila, e similares. Os exemplos de um grupo C_{1-6} alquila preferido incluem um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 3 átomos de carbono. Especialmente preferido são metila e etila.

O termo "grupo C_{2-6} alquenila" na presente especificação significa um grupo alquenila linear ou ramificado tendo 2 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem etenila (vinila), 1-propenila, 2-propenila (alila), propen-2-ila, 3-butenila (homoalila), e similares.

O termo "grupo C_{2-6} alquinila" na presente especificação significa um grupo alquinila linear ou ramificado tendo 2 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, e similares.

O termo "grupo C₃₋₈ cicloalquila" na presente especificação significa um grupo alquila cíclico tendo 3 a 8 átomos de carbono. Os exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, e similares.

5 O termo "grupo C₁₋₆ alcóxi" na presente especificação significa um grupo alquilóxi que tem como uma porção de alquila, um grupo alquila linear ou ramificado que tem 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, l-propóxi, n-butóxi, s-butóxi, i-butóxi, t-butóxi, n-pentóxi, 3-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 1-metilbutóxi, 1-etilpropóxi, n-hexilóxi, 4-
10 metilpentóxi, 3-metilpentóxi, 2-metilpentóxi, 1-metilpentóxi, 3-etilbutóxi, e similares.

O termo "grupo C₇₋₁₄ aralquila " na presente especificação significa um grupo arilalquila que inclui um grupo arila e tem 7 a 14 átomos de carbono. Os exemplos incluem benzila, 1-fenetila, 2-fenetila, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila, e similares.

O termo "grupo C₅₋₁₂ heteroarilalquila" na presente especificação significa um grupo arilalquila que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre, e que tem 5 a 12 átomos de carbono. Os
20 exemplos incluem grupo 2-tienilmetila, grupo 3-tienilmetila, grupo 2-furilmetila, grupo 2-benzotiofenilmetila, grupo 2-benzofuranilmetila, grupo 2-indolilmetila, grupo 5-benzotiofenilmetila, grupo 6-benzotiofenilmetila, grupo 3-quinolinilmetila, grupo 3-isoquinolinilmetila, grupo 6-quinolinilmetila, grupo 7-quinolinilmetila, grupo 6-isoquinolinilmetila, grupo 7-isoquinolinilmetila, e si-
25 milares.

O termo "grupo arila" na presente especificação significa um grupo arila que tem um anel de hidrocarboneto aromático, que tem 6 a 10 átomos de carbono. Os exemplos incluem fenila, 1-naftila, 2 naftila, e similares.

O termo "grupo heteroarila" na presente especificação significa
30 um heterociclo aromático de 5 a 10 membros que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. Os exemplos incluem furila,

5 tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, benzotiofenila, benzofuranila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, e similares. Os grupos heteroarila preferidos são um grupo tienila e um grupo benzotiofenila.

O termo "grupo arilóxi" na presente especificação significa um grupo arilóxi que tem como uma porção de arila, o grupo hidrocarboneto aromático supracitado que tem 6 a 10 átomos de carbono. Os exemplos incluem fenóxi, 1-naftóxi, 2-naftóxi, e similares.

10 O termo "grupo heteroarilóxi" na presente especificação significa um grupo heteroarilóxi que tem como uma porção de heteroarila, o heterociclo aromático de 5 a 10 membros supracitado, que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. Os exemplos incluem furilóxi, tienilóxi, pirrolilóxi, imidazolilóxi, pirazolilóxi, oxazolilóxi, isoxazolilóxi, tiazolilóxi, isotiazolilóxi, oxadiazolilóxi, tiadiazolilóxi, triazolilóxi, tetrazolilóxi, piridinilóxi, pirimidinilóxi, pirazinilóxi, piridazinilóxi, indolilóxi, quinolinilóxi, isoquinolinilóxi, e similares. Um grupo heteroarilóxi preferido é um grupo heteroarilóxi de 5 ou 6 membros.

20 O termo "grupo C_{1-6} alquilamino" na presente especificação significa um grupo alquilamino que tem como uma porção de alquila, um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, s-butilamino, l-butilamino, t-butilamino, n-pentilamino, 3-metilbutilamino, 2-metilbutilamino, 1-metilbutilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3-etilbutilamino, 2-etilbutilamino, e similares.

30 O termo "grupo di(C_{1-6} alquil)amino" na presente especificação significa um grupo dialquilamino que tem como duas porções de alquila, grupos alquila lineares ou ramificados, cada qual tendo 1 a 6 átomos de carbono. As duas porções de alquila podem ser as mesmas ou diferentes. Os exemplos do "grupo di(C_{1-6} alquil)amino" podem incluir dimetilamino, dietila-

mino, di-n-propilamino, di-1-propilamino, di-n-butilamino, metil-n-butilamino, metil-s-butilamino, metil-1-butilamino, metil-t-butilamino, etil-n-butilamino, etil-s-butilamino, etil-1-butilamino, etil-t-butilamino, e similares.

O termo "grupo C_{1-6} alquiltio" na presente especificação significa
 5 um grupo alquiltio que tem como uma porção de alquila, um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio, 2
 10 etilbutiltio, e similares.

O termo "grupo C_{1-6} alquilsulfinila" na presente especificação significa um grupo alquilsulfinila ($-SO-C_{1-6}$ alquila) tendo como uma porção de alquila, um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem metilsulfinila, etilsulfinila, n-propilsulfinila, i-propilsulfinila, n-butilsulfinila, s-butilsulfinila, i-butilsulfinila, t-butilsulfinila, n-pentilsulfinila, 3-metilbutilsulfinila, 2-metilbutilsulfinila, 1-metilbutilsulfinila, 1-etilpropilsulfinila, n-hexilsulfinila, 4-metilpentilsulfinila, 3-metilpentilsulfinila, 2-metilpentilsulfinila, 1-metilpentilsulfinila, 3-etilbutilsulfinila, 2-etilbutilsulfinila, e similares.

O termo "grupo C_{1-6} alquilsulfonila" na presente especificação significa um grupo alquilsulfonila que tem como uma porção de alquila, um grupo alquila linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos incluem metilsulfonila, etilsulfonila, n-propilsulfonila, i-propilsulfonila, n-butilsulfonila, s-butilsulfonila, i-butilsulfonila, t-butilsulfonila, n-pentilsulfonila, 3-metilbutilsulfonila, 2-metilbutilsulfonila, 1-metilbutilsulfonila, 1-etilpropilsulfonila, n-hexilsulfonila, 4-metilpentilsulfonila, 3-metilpentilsulfonila, 2-metilpentilsulfonila, 1-metilpentilsulfonila, 3-etilbutilsulfonila, 2-etilbutilsulfonila, e similares.

Exemplos do termo " $-C(=O)-Rx$ " na presente especificação incluem um grupo C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo C_{7-14} aralquilcarbonila, um grupo
 30 C_{1-6} alcóxicarbonila, um grupo C_{7-14} aralquiloxicarbonila, e similares.

O termo "grupo C_{1-6} alcóxicarbonila" na presente especificação significa uma fórmula grupo $-C(=O)-O-C_{1-6}$ alquila. Os exemplos incluem

grupo metoxycarbonila, grupo etoxycarbonila, grupo terc-butoxycarbonila, um grupo isobutiloxycarbonila, e similares. Um exemplo preferido do grupo C₁₋₆ alcoxycarbonila é grupo metoxycarbonila.

5 O termo "grupo C₁₋₆ alquylcarbonila" na presente especificação significa uma fórmula grupo $-(C=O)-C_{1-6}$ alquila. Os exemplos incluem grupo acetila, grupo propionila, grupo butirila, grupo isobutirila, grupo pivaloíla, e similares. Um exemplo preferido do grupo C₁₋₆ alquylcarbonila é grupo acetila.

10 O termo "grupo C₁₋₆ alquylóxi C₁₋₆ alquila" na presente especificação significa uma fórmula grupo $-C_{1-6}$ alquil-O-C₁₋₆ alquila. Os exemplos incluem grupo metoximatila, grupo etoximatila, grupo 1-etoximatila, e similares. Um exemplo preferido do grupo C₁₋₆ alquylóxi C₁₋₆ alquila é grupo metoximatila.

Exemplos do "grupo C₇₋₁₄ aralquylcarbonila" na presente especificação incluem grupo benzilcarbonila, grupo naftilmetilcarbonila, e similares. Um exemplo preferido do grupo C₇₋₁₄ aralquylcarbonila é grupo benzilcarbonila.

15 Exemplos do "grupo C₇₋₁₄ aralquyloxycarbonila" na presente especificação incluem grupo benziloxycarbonila, grupo naftilmetiloxycarbonila, e similares. Um exemplo preferido do grupo C₇₋₁₄ aralquyloxycarbonila é grupo benziloxycarbonila.

20 Exemplos do átomo de halogênio na presente especificação incluem um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, e similares.

25 O "grupo C₁₋₃ alquilenodióxi" na presente especificação é um grupo divalente representado pela fórmula $-O-(C_{1-3}$ alquilenos)-O-. Os exemplos destes incluem grupo metilenodióxi, grupo etilenodióxi, grupo dimetilmelenodióxi, e similares.

30 O termo "grupo heterociclila" na presente especificação significa um grupo heterociclo de 4 a 7 membros que pode ser completamente saturado ou parcialmente ou completamente insaturado e que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. Os exemplos incluem azetidínila, pirrolidínila, piperidínila, piperadínila, pirrolila, imidazolila, imidazolinila, pirazolila, pirazolinila, oxazolinila, morfolinila, tiomorfolinila, piri-

5 dinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, hexametilenoimino, furila, tetraidrofurila, tienila, tetraidrotienila, dioxolanila, oxatiolanila, dioxanila, e similares. O sítio de substituição do grupo heterociclo não é especialmente limitado, já que um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio pode ser substituídos neste.

O termo "grupo heterociclíloxi" na presente especificação, significa um grupo óxi ligado com um heterociclo de 4 a 7 membros que pode ser completamente saturados ou parcialmente ou completamente insaturado, e que inclui um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. Os exemplos incluem azetidíloxi, pirrolidíloxi, piperidíloxi, piperadíloxi, pirrolíloxi, imidazolíloxi, imidazolíloxi, pirazolíloxi, pirazolíloxi, oxazolíloxi, morfolíloxi, tiomorfolíloxi, piridiníloxi, piraziníloxi, pirimidíloxi, piridaziníloxi, hexametilenoiminíloxi, furíloxi, tetraidrofuríloxi, tieníloxi, tetraidrotieníloxi, dioxolaníloxi, oxatiolaníloxi, dioxaníloxi, e similares. O sítio de substituição do grupo heterociclo não é especialmente limitado, já que um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio pode ser substituído neste.

Além disso, o composto de acordo com a presente invenção pode incluir misturas de vários estereoisômeros tais como tautômeros e enantiômeros ou uma substância isolada.

Os compostos da presente invenção podem formar sais de adição de ácido. Os compostos podem formar sais com uma base dependendo do tipo do substituinte. Tais sais especificamente incluem sais de adição de ácido com ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiodídico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanosulfônico; e aminoácidos tais como ácido aspártico e ácido glutâmico. Os sais formados com bases incluem sais com bases inorgânicas tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio e alumínio; sais com bases orgânicas tais como metilamina, etilamina, etanolamina; sais com aminoácidos básicos tais

como lisina, ornitina e sais de amônio.

Além disso, hidratos, vários solvatos farmaceuticamente aceitáveis e polimorfos de cristal são incluídos nos compostos da presente invenção.

Nota-se que o composto de acordo com a presente invenção não
5 está limitado aos compostos descritos nos seguintes exemplos. A presente invenção inclui todos os derivados espirocetais representados pela Fórmula (I) supracitada e sais farmaceuticamente aceitáveis deste.

A presente invenção também inclui os denominados pró-fármacos que são compostos metabolizados no corpo vivo e convertidos nos
10 compostos da Fórmula (I) anterior e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Os grupos para formar pró-fármacos dos compostos da presente invenção incluem grupos descritos em Prog. Med. Vol. 5, páginas 2157-2161 (1985) e grupos descritos em "Iyaku hin no Kaihatsu" ("Development of medicinal drugs"), Vol. 7 (plano molecular), páginas 163 - 198, Hirokawa Shoten
15 publicado em 1990.

Os compostos da presente invenção podem ser produzidos aplicando-se vários tipos de um método de síntese publicamente conhecido de acordo com características baseadas na estrutura básica ou no tipo dos substituintes. Dependendo do tipo de grupos funcionais, pode ser preferível
20 em termos de tecnologia de produção, proteger um grupo funcional com um grupo de proteção adequado no estágio de matérias-primas ou intermediários, e os compostos desejados podem ser obtidos removendo-se o grupo de proteção nas etapas posteriores. Os exemplos dos grupos funcionais necessários para ser protegidos no processo de produção incluem um grupo hidroxila e um grupo carbóxi, e exemplos dos grupos de proteção incluem os
25 grupos de proteção descritos em Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda edição. O grupo de proteção a ser utilizado e as condições de reação na hora de introduzir e remover o grupo de proteção, podem ser selecionados apropriadamente com base na tecnologia convencional, tais como aquelas descritas nos documentos supracitados.
30

Os compostos da presente invenção têm atividade inibidora sobre o co-transportador 2 de glicose dependente de sódio (SGLT2) envolvido

na reabsorção de glicose no rim (J. Clin. Invest., Vol. 93, página 397, 1994). A inibição de SGLT2 suprime a reabsorção de açúcar, causa excreção de açúcar excessivo para fora do corpo e assim conduz ao efeito terapêutico sobre o diabetes e a um efeito de melhora da resistência à insulina, corrigindo-se a hiperglicosemia sem produzir carga sobre as células β do pâncreas.

Portanto, de acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecido um agente farmacêutico para prevenir ou tratar doenças ou condições, que podem ser melhoradas inibindo-se a atividade de SGLT2, por exemplo, diabetes, doenças relacionadas ao diabetes e complicações diabéticas.

Aqui, o "diabetes" inclui diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, os outros tipos de diabetes por causas específicas. As "doenças relacionadas ao diabetes" incluem, por exemplo, obesidade, hiperinsulinemia, anormalidade do metabolismo de glicose, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipidose, hipertensão, parada cardíaca congestiva, edema, hiperuricemia e gota.

As "complicações diabéticas" incluem complicações agudas e crônicas. Os exemplos de "complicações agudas" incluem hiperglicemia (cetoadicose, etc.), doenças infecciosas (infecção na pele, tecido mole, sistema biliar, sistema respiratório, trato urinário, etc.) e exemplos de "complicação crônica" incluem microangiopatia (nefropatia, retinopatia), arteriosclerose (aterosclerose, infarto miocárdico, infarto cerebral, oclusão arterial dos membros inferiores, etc.), neuropatia (no nervo sensorio, nervos motores, nervo autônomo, etc.), gangrena dos pés. Complicações diabéticas principais incluem retinopatia diabética, nefropatia diabética e neuropatia diabética.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados juntos com fármacos terapêuticos para diabetes, ou complicações diabéticas, tendo diferente mecanismo de ação diferente do inibidor da atividade de SGLT2, fármacos antiiperlipêmico ou fármaco anti-hipertensivo, etc. O efeito aditivo pode ser esperado combinando-se os compostos da presente invenção com os outros fármacos, quando comparado com o efeito obtido utilizando-se isoladamente os respectivos fármacos para as doenças supracitadas.

Os exemplos do "fármaco terapêutico para diabetes ou compli-

cações diabéticas" que podem ser utilizados juntos incluem fármacos realçadores de sensibilidade à insulina (agonista de PPAR γ , agonista de PPAR α/γ , agonista de PPAR δ , agonista de PPAR $\alpha/\gamma/\delta$), inibidores de glicosidase, fármaco de biguanida, realçadores de secreção de insulina, formulação de insulina, antagonistas de receptor de glucagon, realçadores de cinase receptora de insulina, inibidores de tripeptidil peptidase II, inibidores de dipeptidil peptidase IV, inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B, inibidores de glicogênio fosforilase, inibidores de glicose-6-fosfatase, inibidores de gliconeogênese, inibidores de frutose bifsosfatase, inibidores de ácido pirúvico desidrogenase, ativadores de glicocinase, D-quiró-inositol, inibidores de glicogênio sintetase cinase-3, peptídeo-1 glucagons-símile, análogos de peptídeo-1 glucagons-símile, agonistas de peptídeo-1 glucagons-símile, amilina, análogos de amilina, agonistas de amilina, antagonistas de receptor de glicocorticóide, inibidores de 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase, inibidores de aldose reductase, inibidores de proteína cinase C, antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico, antagonistas de canal de sódio, inibidores de fator de transcrição NF- κ B, inibidores de IKK β , inibidores de lipídio peroxidase, inibidores de N-acetilado- α -ligado-ácido-dipeptidase, fator-I de crescimento insulinóide, fatores de crescimento derivados de plaqueta (PDGF), análogos de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), fatores de crescimento epidérmico (EGF), fatores de crescimento nervoso, derivado de carnitina, uridina, 5-hidróxi-1-metil hidantoína, EGB-761, bimoclomol, sulodexida, Y-128 e TAR-428.

O "fármaco terapêutico para diabetes ou complicações diabéticas" pode ser exemplificado como segue.

Cloridrato de metoformina e fenformina são incluídos como "fármacos de biguanida".

Entre realçadores de secreção de insulina, os exemplos de fármacos de sulfoniluréia incluem gliburida (glibenclamida), glipizida, gliclazida, clorpropamida e exemplos de fármacos de não sulfoniluréia incluem nateglinida, repaglinida e mitiglinida.

A "formulação de insulina" inclui insulina humana recombinante

genética e insulina de origem animal. Elas são classificadas em três tipos por duração de ação, e incluem tipo de ação imediato (insulina humana, insulina neutra humana), tipo de ação intermediária (suspensão aquosa de insulina de isofeno de insulina humana, suspensão aquosa de insulina de isofeno de insulina humana neutra humana, suspensão aquosa de zinco de insulina humana, suspensão aquosa de zinco de insulina) e tipo de ação prolongada (suspensão de zinco de insulina cristalina humana).

Os "inibidores de glicosidase" incluem acarbose, voglibose e miglitol.

Entre "fármacos de realce de sensibilidade à insulina", agonistas de PPAR γ incluem troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, agonistas duais de PPAR α/γ incluem MK-767 (KRP-297), Tesaglitazar, LM4156, LY510929, DRF-4823, TY-51501 e agonistas de PPAR δ incluem GW-501516.

Os "inibidores de tripeptidil peptidase II" incluem UCL-139.

O "inibidores de dipeptidil peptidase IV" incluem NVP DPP728A, LAF-237, MK-0431, P32/98 e TSL-225.

Os "inibidores de aldose reductase" incluem gamolenato de ascorbila, tolrestato, epalrestato, fidarestato, sorbinila, ponalrestato, risarestato e zenarestato.

Os "antagonistas de receptor de ácido γ -aminobutírico" incluem topiramato.

Os "antagonistas de canal de sódio" incluem cloridrato de mexiletina.

Os "inibidores de fator de transcrição NF- κ B" incluem dextilipotam.

Os "inibidores de lipídio peroxidase" incluem mesilate de tirilazade.

Os "inibidores de N-acetilado- α -ligado-ácido-dipeptidase" incluem GPI-5693.

Os "derivados de carnitina" incluem carnitina, cloridrato de levacarnitina.

Os "fármacos antiiperlipêmicos e fármacos anti-hipertensivos" que podem ser utilizados juntos incluem, por exemplo, inibidores de hidroximatilglutaril coenzima A reductase, compostos de fibrato, agonistas de re-

ceptor de β_3 -adrenalina, ativadores de AMPK, inibidores de acil coenzima A:colesterol transacilase, probcol, agonistas de receptor de hormônio da tireóide, inibidores de absorção de colesterol, inibidores de lipase, inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo de microssoma, inibidores de

5 lipoxigenase, inibidores de carnitina palmitoiltransferase, inibidores de esqualeno sintetase, realçadores de receptor de lipoproteína de baixa densidade, derivados de ácido de nicotina, fármacos de absorção de ácido biliar, inibidores transportadores de ácido biliar conjugado com sódio, inibidores de proteína de transporte de éster de colesterol, inibidores de enzima conversora

10 ra de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina II, inibidores de enzima conversora de endotelina, antagonistas de receptor de endotelina, fármacos diuréticos, antagonistas de cálcio, agentes hipotensivos vasodiladores, fármacos simpatolíticos, agentes hipotensivos centrais, (agonistas de receptor de 2-adrenalina, antiplaquetas, inibidores de geração de ácido

15 úrico, realçadores de excreção de ácido úrico, alcalizadores de urina, fármacos anoréxicos, inibidores de ACE, agonistas de receptor de adiponectina, agonistas de GPR40, antagonistas de GPR40.

Os fármacos terapêuticos para hiperlipemia e fármacos anti-hipertensivos podem ser exemplificados como segue.

20 Os "inibidores hidroximatilglutarila coenzima A reductase" incluem fluvastatina, lovastatina, pravastatina, cerivastatina e pitavastatina.

Os "compostos de fibrato" incluem bezafibrato, beclobrato e bini-fibrato.

25 Os "inibidores de esqualeno sintetase" incluem TAK 475, derivados de α -fosfonossulfonato (especificação de Patente US No. 5712396).

A "acil coenzima A: inibidores de colesterol transacilase" inclui CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147 e DPU-129.

Os "realçadores de receptor de lipoproteína de baixa densidade" incluem MD-700 e LY-295427.

30 O "inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo de microssoma" (inibidores de MTP) incluem compostos descritos nas especificações de Patente US No. 5739135, Patente US No. 5712279 e Patente US

No. 5760246.

Os "fármacos anoréxicos" incluem agonistas de adrenalina-noradrenalina (mazindol, efedrina, etc.), agonistas de serotonina (inibidores de re-captção de serotonina seletivos, por exemplo, fluvoxamina, etc.), agonistas de adrenalina-serotonina (sibutramina, etc.), agonistas de receptor de melanocortina-4 (MC4R), hormônios estimuladores de α -melanócito (α -MCH), leptina, transcrição regulada com anfetamina e cocaína (CART).

Os "agonistas de receptor de hormônio da tireóide" incluem liotironina sódica, repotiroxina sódica.

Os "inibidores de absorção de colesterol" incluem ezetimiba.

Os "inibidores de lipase" incluem orlistate.

Os "inibidores de carnitina palmitoiltransferase" incluem etomoxir.

Os "derivados de ácido de nicotina" incluem ácido nicotínico, amidas de ácido nicotínico, nicomol, nicorandilas.

Os "fármacos de adsorção de ácido biliar" incluem colestiramina, colestiirano e cloridrato de colesevelam.

Os "inibidores de enzima conversora de angiotensina" incluem captorila, maleato de enalapril, alacepril e cilazapril.

Os "antagonistas de receptor de angiotensina II" incluem cilexetila de candesartana, potássio de losartana e mesilato de eprosartana.

Os "inibidores de enzima conversora de endotelina" incluem CGS-31447, CGS-35066.

Os "antagonistas de receptor de endotelina" incluem L 749805, TBC-3214 e BMS-182874.

Por exemplo, considera-se ser preferível que os compostos da presente invenção são utilizados em combinação com pelo menos um tipo de fármacos selecionados a partir do grupo que consiste em fármacos realçadores de sensibilidade à insulina (agonistas de $\text{PPAR}\gamma$, agonistas de $\text{PPAR}\alpha/\gamma$, agonistas de $\text{PPAR}\delta$, agonistas de $\text{PPAR}\alpha/\gamma/\delta$, etc.), inibidores de glicosidase, fármacos de biguanida, realçadores de secreção de insulina, formulações de insulina e inibidores de dipeptidil peptidase IV no tratamento de diabetes, e similares.

Alternativamente, considera-se ser preferível que os compostos da presente invenção são utilizados em combinação com pelo menos um tipo de fármacos selecionados a partir do grupo que consiste em inibidores de hidroximatilglutarila coenzima A reductase, compostos de fibrato, inibidores de esqualeno sintetase, inibidores de acil coenzima A:colesterol transacilase, realçadores de receptor de lipoproteína de baixa densidade, inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo de microssoma e fármacos anoréxicos.

O agente farmacêutico da presente invenção pode ser sistemicamente ou topicamente administrados oralmente ou parenteralmente, por exemplo, intraretalmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intravenosamente e percutaneamente.

Com a finalidade de utilizar um composto da presente invenção como um agente farmacêutico, pode estar em uma forma de uma composição sólida, uma composição líquida ou qualquer outra forma de composição, e uma forma adequada é selecionada quando requerido. O agente farmacêutico da presente invenção pode ser produzido misturando-se um veículo farmaceuticamente aceitável com um composto da presente invenção. Especificamente, excipientes, dilatadores, agentes de ligação, agentes de desintegração, agentes de revestimento, agentes de revestimento com açúcar, reguladores de pH, re-solventes ou solventes aquoso ou não aquosos, que são geralmente utilizados, podem ser adicionados para preparar comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, fármacos pulverizados, fármacos líquidos, emulsão, suspensão, agentes de injeção por técnicas de formulação convencionais. Os exemplos de excipientes e dilatadores incluem lactose, estearato de magnésio, amido, talco, gelatina, ágar, pectina, goma Arábica, azeite de oliva, óleo de gergelim, manteiga de cacau, etilenoglicol e outros materiais geralmente utilizados.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser formulados formando-se um composto de inclusão com α -, β - ou γ -ciclodextrina ou ciclodextrina metilada.

A dose dos compostos da presente invenção varia, dependendo

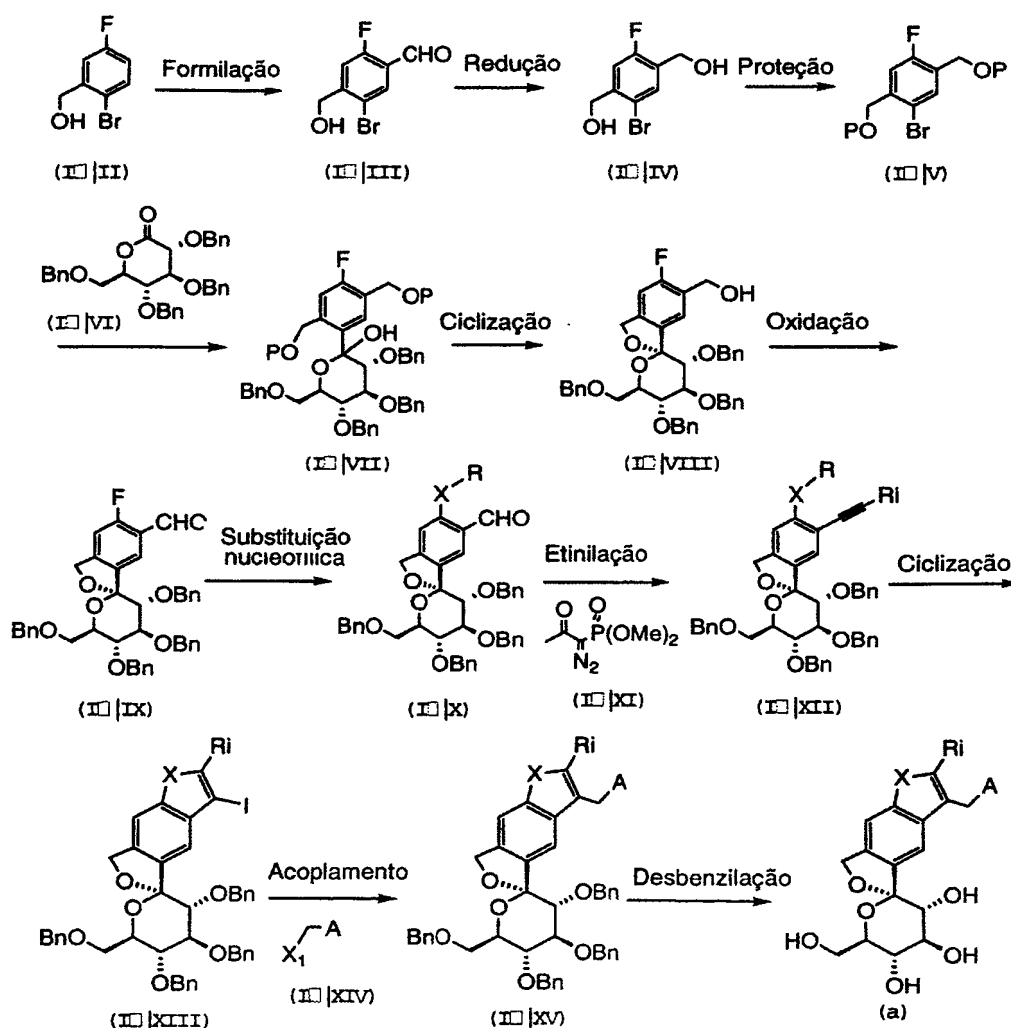
da doença, sintomas, peso, idade, sexo, rotina de administração, etc. porém 0,1 a 1000 mg/kg de peso/dia para um adulto é preferível e 0,1-200 mg/kg de peso/dia é mais preferível, que pode ser administrada uma vez por dia ou pode ser dividida em doses múltiplas por dia.

5 O composto da presente invenção pode ser sintetizado, por exemplo, por um processo de produção mostrado abaixo.

O composto em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a), pode ser sintetizado de acordo com o Esquema 1 seguinte,

Esquema 1

10 [Fórmula 10]



em que A é um anel aromático que pode ter um substituinte(s); P é um grupo de proteção de um grupo hidroxila; Ri representa um átomo de hidrogênio,

um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquila ou um grupo silila que pode ter um substituinte(s); R representa um grupo metila ou um grupo etila; X representa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio ou um átomo de enxofre; X_1 representa um átomo de halogênio ou um átomo de boro, átomo de silicone, átomo de magnésio, átomo de zinco, átomo de estanho ou similares, cada um dos quais tem um substituinte(s).

A reação que converte o Composto (I-II) para o Composto (I-III), pode ser obtida utilizando uma amina secundária adequada e um alquilítio adequado em um solvente adequado para realizar litiação seletiva na posição orto para o átomo de flúor no anel aromático, seguida por uma reação subsequencial com um eletrófilo adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem tetraidrofurano (THF), dietil éter, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, e similares, e tetraidrofurano e dimetoxietano são preferidos. Os Exemplos de uma amina secundária adequada incluem dietilamina, diisopropilamina, dicicloexilamina, tetrametilpiperidina, e similares, e tetrametilpiperidina é preferido. Os Exemplos de um alquilítio adequado incluem n-butillítio, sec-butillítio, terc-butillítio, metillítio, e similares, e n-butillítio é preferido. Os Exemplos de um eletrófilo adequado incluem N,N-dimetilformamida, N-formilmorfolina, N-formilpiperidina, e similares, e N,N-dimetilformamida é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), e preferivelmente a cerca de -78°C a cerca de 0°C , durante cerca de 10 minutos a cerca de 2 horas, e preferivelmente durante cerca de 30 minutos. Também, o Composto (I-II), pode ser sintetizado de acordo com o método descrito em, por exemplo, J. Org. Chem., 70, pág. 756, 2005.

A reação que converte o Composto (I-III) para o Composto (I-IV), pode ser obtida reduzindo um grupo formila com um agente de redução adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dietil éter, metanol, etanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, e similares. Os Exemplos de um agente de redução adequado incluem boroidreto de sódio, boroidreto de lítio, cianoboroidreto de sódio, hidreto de alumínio de lítio, hidreto de diisopropilalumínio, diborano, um

complexo de borano-THF, um complexo de borano-dimetilsulfeto, e similares, e boroidreto de sódio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a cerca de 1 hora, e preferivelmente durante cerca de 10 minutos.

A reação que converte o Composto (I-IV) para o Composto (I-V), pode ser obtida por uma reação com um grupo de proteção adequado que introduz o reagente em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dietil éter, N,N-dimetilformamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, e similares. Os Exemplos de um grupo de proteção adequado que introduz o reagente incluem um reagente para introduzir um grupo de proteção, que pode ser removido sob condições ácidas, tais como cloreto de tritila, cloreto de terc-butildimetilsilila, cloreto de metoximatila, 3,4-diidro-2H-pirano, 2-metoxipropeno, e similares, e 2-metoxipropeno é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -20°C a cerca de 50°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a 5 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora.

A reação que converte o Composto (I-V) para o Composto (I-VII), pode ser obtida por uma reação com um reagente de alquilítio adequado em um solvente adequado, seguida por uma reação com o Composto (I-VI). Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dietil éter, dimetoxietano, dietoxietano, diclorometano, tolueno, e similares, e THF e tolueno são preferidos. Os Exemplos de um alquilítio adequado incluem n-butillítio, sec-butillítio, terc-butillítio, metillítio, e similares, e n-butillítio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 10 minutos a cerca de 2 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora. Também, o Composto (I-VI), pode ser sintetizado de acordo com o método descrito em, por exemplo, Carbohydr. Res., 260, pág. 243, 1994.

A reação que converte o Composto (I-VII) para o Composto (I-

VIII), pode ser obtida por uma reação com um catalisador ácido adequado em um solvente adequado, ao mesmo tempo que realizando a etapa de desproteção. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, diclorometano, tolueno, metanol, etanol, isopropanol, e similares, e um solvente misto de THF e metanol é preferido. Os Exemplos de um catalisador ácido adequado incluem ácido p-toluenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico de piridínio, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido canforsulfônico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, e similares, e ácido p-toluenossulfônico é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 60°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas. Também, nesta etapa a porção espiro resultante sofre isomerização ao mesmo tempo que ciclização, por meio da qual o composto é obtido como um único produto que tem uma configuração desejada.

A reação que converte o Composto (I-VIII) para o Composto (I-IX), pode ser obtida por uma reação com um agente de oxidação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, e similares, e diclorometano é preferido. Os Exemplos de um agente de oxidação adequado incluem um reagente de Dess-Martin, TPAP-NMO, DMSO-anidrido acético, DMSO-cloreto de oxalila, dióxido de manganês, ácido crômico-ácido sulfúrico, piridina de SO₃, e similares, e dióxido de manganês é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 40°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas.

A reação que converte o Composto (I-IX) para o Composto (I-X), pode ser obtida por uma reação com um reagente nucleofílico adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, e simila-

res, e N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida são preferidos. Os Exemplos de um reagente nucleofílico adequado incluem tiometóxido de sódio, metóxido de sódio, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 120°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 10 minutos a cerca de 5 horas, e preferivelmente durante cerca de 30 minutos.

A reação que converte o Composto (I-X) para o Composto (I-XII), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada e um agente de etinilação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, metanol, etanol, e similares, e um solvente misto de THF e metanol é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e similares. Os Exemplos de um agente de etinilação adequado incluem dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (I-XI). A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 120°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 10 minutos a cerca de 5 horas, e preferivelmente durante cerca de 30 minutos. Também, o agente de etinilação (I-XI), pode ser sintetizado de acordo com o método descrito em, por exemplo, Eur. J. Org. Chem., pág. 821, 2003.

A reação que converte o Composto (I-XII) para o Composto (I-XIII), pode ser obtida por uma reação com iodo em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, e similares, e diclorometano é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -20°C a cerca de 50°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a cerca de 4 horas, e preferivelmente a cerca de 15 minutos.

A reação que converte o Composto (I-XIII) para o Composto (I-XV), pode ser obtida por uma reação com um agente de alquilação adequado (I-XIV) na presença de um catalisador de metal de transição adequado, um ligante adequado e uma base adequada em um solvente adequado. Os

Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, etanol, acetonitrilo, e similares. Os Exemplos de um catalisador de metal de transição adequado incluem paládio, níquel, cloreto de cobalto, ferro, e similares. Os Exemplos de um ligante adequado incluem trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), e similares. Os Exemplos de uma base adequada incluem acetato de potássio, acetato de sódio, fosfato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de hidrogênio de dipotássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de célio, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-5-noneno (DBN), terc-butóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, tetrametilguanidina, e similares. Os Exemplos de um agente de alquilação adequado incluem ácido alquilborônico, dialquil éster de ácido alquilborônico, um haleto de alquilmagnésio, dialquilzinco, alquillítio, alquilestanho, alquilsilano, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 200°C, e preferivelmente a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 100°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 3 horas.

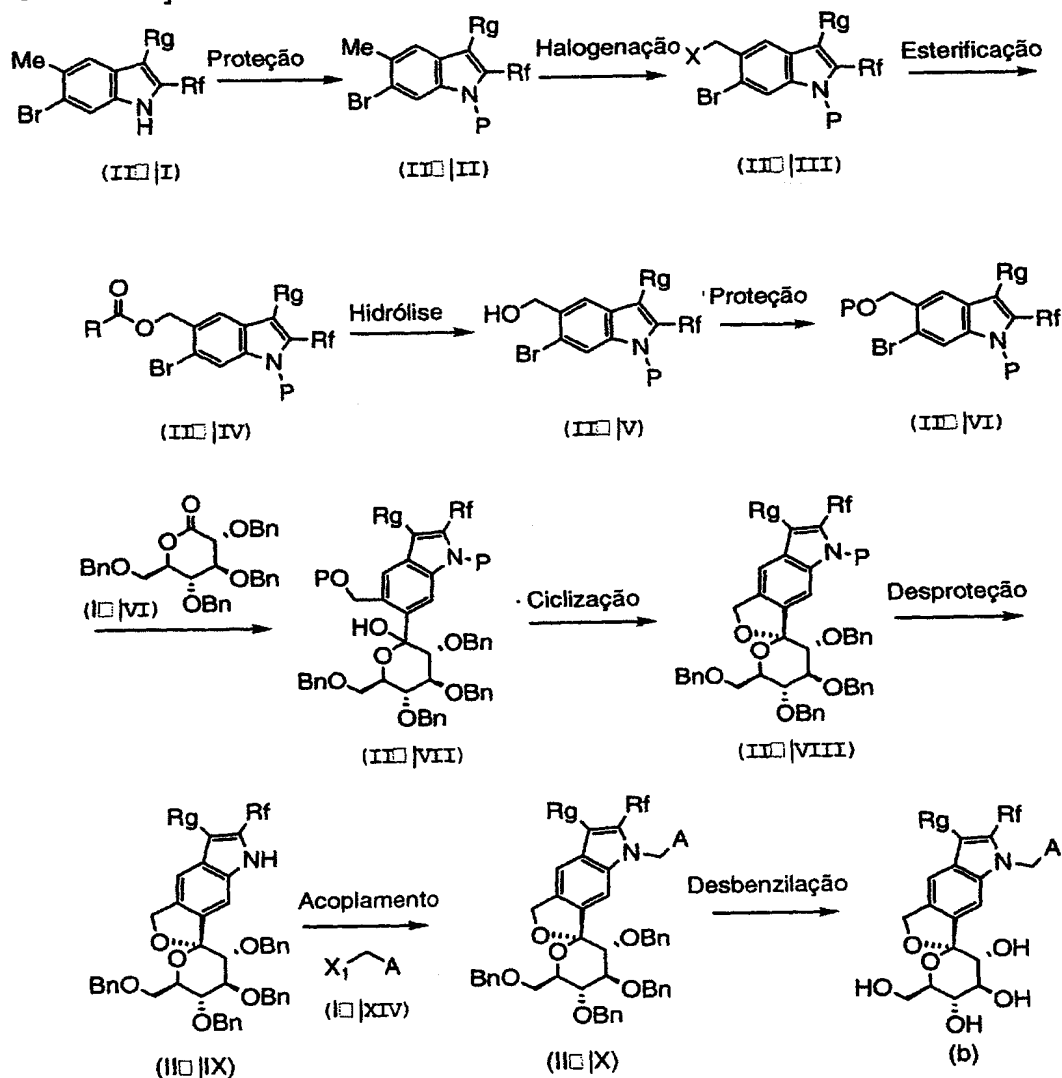
A reação que converte o Composto (I-XV) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a), pode ser obtida por uma reação com um reagente de desbenzilação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, acetato de etila, metanol, etanol, diclorometano, e similares. Os Exemplos de um reagente de desbenzilação adequado incluem paládio em carbono e gás de hidrogênio, hidróxido de paládio em carbono e gás de hidrogênio, níquel de Raney e gás de hidrogênio, tricloreto de boro, tribrometo de boro, sal de sódio de etanotiol, iodeto de trimetilsilila, e similares, e exemplos preferidos são paládio em carbono e gás de hidrogênio e tricloreto de boro. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca

de -78°C em temperatura ambiente, durante cerca de 1 hora a cerca de 24 horas, e preferivelmente a cerca de 3 horas.

O composto em que o anel Ar é representado pela Fórmula (b), pode ser produzido de acordo com o Esquema 2 seguinte,

5 Esquema 2

[Fórmula 11]



em que A e X_1 são definidos da mesma maneira como aqueles descritos acima; P representa um grupo de proteção adequado; Rf e Rg, cada qual representa independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C_{1-6} alquila; R representa um grupo C_{1-6} alquila ou grupo arila; e X representa um átomo de halogênio.

A reação que converte o Composto (II-I) para o Composto (II-II), pode ser obtida por uma reação com um grupo de proteção adequado que introduz o reagente em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, e similares. Os Exemplos de um grupo de proteção adequado que introduz o reagente incluem cloreto de benzenossulfonila, cloreto de p-toluenossulfonila, e similares, e cloreto de benzenossulfonila é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente a cerca de 1 hora. Também, o Composto (II-I), pode ser sintetizado de acordo com o método descrito em, por exemplo, Synlett, 10, pág. 1594, 1999.

A reação que converte o Composto (II-II) para o Composto (II-III), pode ser obtida por uma reação com um reagente de halogenação adequado na presença de um iniciador de radical adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, benzeno, nitrobenzeno, heptano, e similares, e tetracloreto de carbono é preferido. Os Exemplos de um iniciador de radical adequado incluem 2,2' azobis(isobutironitrilo) (AIBN), peróxido de benzoíla, peróxido de terc-butila, trietilborano, e similares, e AIBN é preferido. Os Exemplos de um reagente de halogenação adequado incluem N-cloromossucinimida (NCS), N-bromossucinimida (NBS), 1,3-dicloro-5,5-dimetilidantoína, 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoína, e similares, e NBS é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 80°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora.

A reação que converte o Composto (II-III) para o Composto (II-IV), pode ser obtida por uma reação com um sal de metal adequado de um ácido carboxílico em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido (DMSO), 1,2-dicloro-

etano, tolueno, xileno, acetonitrilo, e similares, e N,N-dimetilformamida é preferido. Os Exemplos de um sal de metal adequado de um ácido carboxílico incluem acetato de sódio, acetato de potássio, acetato de cézio, benzoato de sódio, benzoato de potássio, e similares, e acetato de sódio é preferido. A
5 reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 80°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente a cerca de 2 horas.

A reação que converte o Composto (II-IV) para o Composto (II-V), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada em um solven-
10 te adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, metanol, etanol, e similares, e metanol é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de bário, hidróxido de tetrabutilamônio, carbonato de po-
15 tássio, carbonato de sódio, e similares, e carbonato de potássio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a 0°C em temperatura ambiente, e preferivelmente em temperatura ambiente, durante cerca de 10 minutos a cerca de 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora.

A reação que converte o Composto (II-V) para o Composto (II-VI), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na
20 reação supracitada em que o Composto (I-V) foi sintetizado a partir do Composto (I-IV).

A reação que converte o Composto (II-VI) para o Composto (II-VII), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na
25 reação supracitada, em que o Composto (I-VII) foi sintetizado a partir do Composto (I-V).

A reação que converte o Composto (II-VII) para o Composto (II-VIII), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na
30 reação supracitada, em que o Composto (I-VIII) foi sintetizado a partir do Composto (I-VII).

A reação que converte o Composto (II-VIII) para o Composto (II-IX), pode ser obtida por uma reação com um reagente de desproteção ade-

quado, que é apropriado para o grupo de proteção no átomo de nitrogênio em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, metanol, etanol, e similares, e um solvente misto de THF e etanol é preferido. Os Exemplos de um reagente de desproteção adequado incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e similares, e hidróxido de potássio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 50°C, durante cerca de 10 minutos a 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 3 horas.

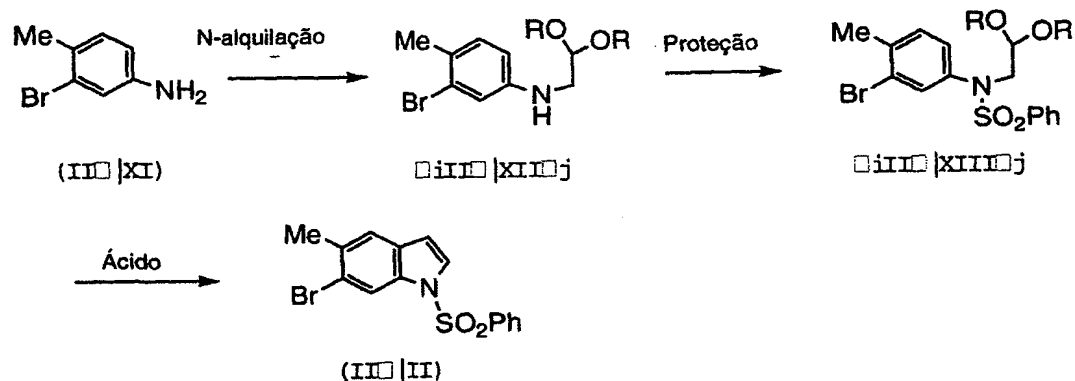
A reação que converte o Composto (II-IX) para o Composto (II-X), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada e um derivado de haleto de benzila adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, e similares, e N,N-dimetilformamida é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, e similares, e hidreto de sódio é preferido. Os Exemplos de um derivado de haleto de benzila adequado incluem brometo de benzila para-substituído, cloreto de benzila para-substituído, brometo de benzila meta-substituído, cloreto de benzila meta-substituído, brometo de benzila orto-substituído, cloreto de benzila orto-substituído, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas.

A reação que converte o Composto (II-X) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (b), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a), foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

O intermediário sintético (XVII: Rf e Rg são um átomo de hidrogênio, P é um grupo benzenossulfonila) do Esquema 2 pode ser produzido da mesma forma de acordo com o método do Esquema 2' seguinte,

Esquema 2'

5 [Fórmula 12]



em que R representa um grupo C₁₋₆ alquila.

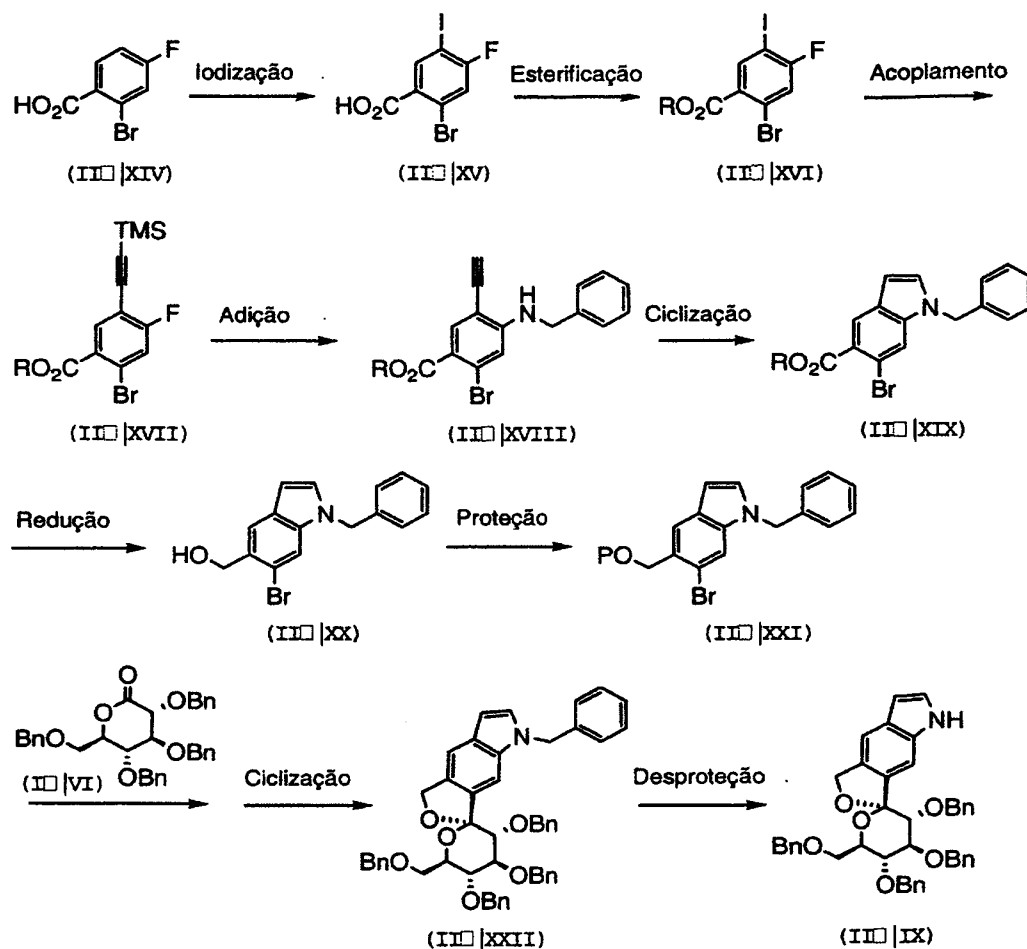
A reação que converte o Composto (II-XI) para XII do Composto (II), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada e um dialquilacetal de haloacetaldeído adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem etanol, metanol, THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, e similares, e etanol é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares, e trietilamina é preferido. Os Exemplos de um dialquilacetal de haloacetaldeído adequado incluem dimetilacetal de bromoacetaldeído, dimetilacetal de cloroacetaldeído, dietilacetal de bromoacetaldeído, dietilacetal de cloroacetaldeído, 2-bromometil-1,3-dioxolano, 2-clorometil-1,3-dioxolano, e similares, e dimetilacetal de bromoacetaldeído é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 170°C, e preferivelmente a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 150°C, durante cerca de 1 hora a cerca de 24 horas.

A reação que converte o Composto (II-XII) para o Composto (II-XIII), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada e cloreto de

- benzenossulfonila em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, e similares, e diclorometano é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares, e piridina é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a 24 horas.
- 10 A reação que converte o Composto (II-XIII) para o Composto (II-II), pode ser obtida por um tratamento com um ácido adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem tolueno, benzeno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, e similares, e tolueno é preferido. Os Exemplos de um ácido adequado incluem tetracloreto de titânio, cloreto de alumínio, tetracloreto de estanho, ácido polifosfórico, e similares, e tetracloreto de titânio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 150°C, e preferivelmente a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 130°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 12 horas.
- 15
- 20 O intermediário sintético (II-IX: Rf e Rg são um átomo de hidrogênio) do Esquema 2 pode ser produzido da mesma forma de acordo com o método do Esquema 2" seguinte,

Esquema 2"

[Fórmula 13]



em que P representa um grupo de proteção adequado e R representa um grupo C₁₋₆ alquila.

- 5 A reação que converte o Composto (II-XIV) para o Composto (II-XV), pode ser obtida por uma reação com um agente de iodização adequado na presença de um ácido adequado. Os Exemplos de um ácido adequado incluem ácido trifluorometanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico fumegante, e similares, e ácido trifluorometanossulfônico é preferido. Os Exemplos de um agente de iodização adequado incluem N-iodossuccinimida, iodo, e similares, e N-iodossuccinimida é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 30 minutos a
- 10

12 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora a cerca de 4 horas.

A reação que converte o Composto (II-XV) para o Composto (II-XVI), pode ser obtida por uma reação com um ácido adequado em um solvente de álcool adequado. Os Exemplos de um solvente de álcool adequado incluem metanol, etanol, 2-propanol, cicloexanol, e similares, e metanol é preferido. Os Exemplos de um ácido adequado incluem ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, e similares, e ácido sulfúrico é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 50°C a cerca de 80°C, durante cerca de 30 minutos a 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas a cerca de 5 horas.

A reação que converte o Composto (II-XVI) para o Composto (II-XVII), pode ser obtida por uma reação com etiniltrimetilsilano na presença de um catalisador adequado e uma base de amina adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, 1,2-dimetoxietano, dioxano, e similares, e THF é preferido. Os Exemplos de um catalisador adequado incluem a combinação de diclorobis[trifenilfosfina] paládio e cloreto de cobre(I). Os Exemplos de uma base de amina adequada incluem trietilamina, diisopropiletilamina, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 100°C durante cerca de 1 hora a cerca de 6 horas.

A reação que converte o Composto (II-XVII) para o Composto (II-XVIII), pode ser obtida por uma reação com benzilamina na presença de uma base de amina adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem acetonitrilo, THF, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, e similares, e acetonitrilo é preferido. Os Exemplos de uma base de amina adequada incluem trietilamina, diisopropiletilamina, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 60°C a cerca de 150°C durante cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas.

A reação que converte o Composto (II-XVIII) para o Composto (II-XIX), pode ser obtida por reação na presença de um catalisador adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado in-

cluem 1,2-dicloroetano. Os Exemplos de um solvente adequado incluem acetato de cobre(II). A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 130°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas.

5 A reação que converte o Composto (II-XIX) para o Composto (II-XX), pode ser obtida por redução com um agente de redução adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, THF, dietil éter, e similares, e diclorometano é preferido. Os Exemplos de um agente de redução adequado
10 incluem hidreto de diisobutilalumínio, hidreto de alumínio de lítio, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 30 minutos a 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora a cerca de 3 horas.

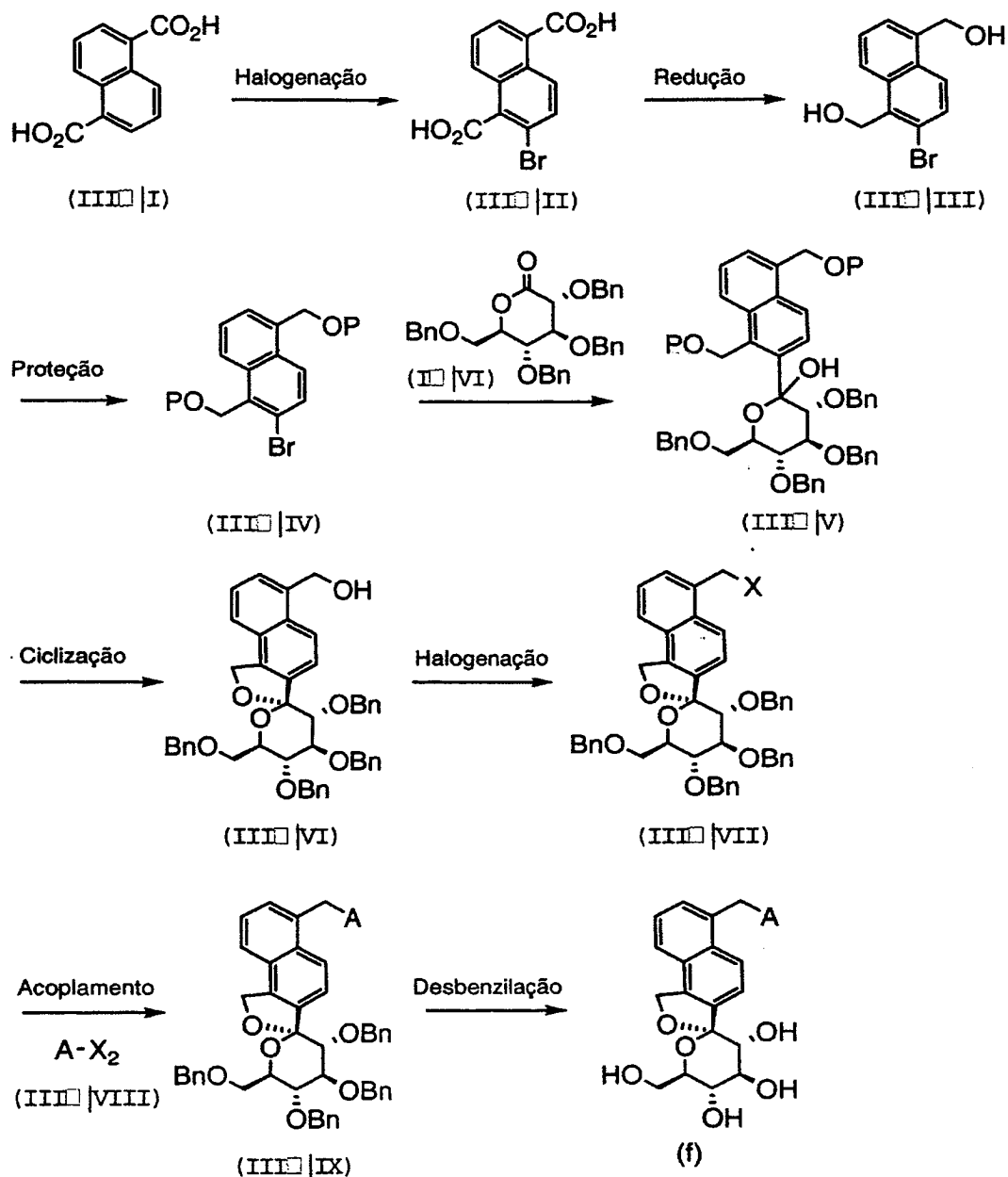
 A reação que converte o Composto (II-XX) para o Composto (II-XXII), pode ser obtida de acordo com os mesmos métodos como a reação
15 do Composto (II-V) para o Composto (II-VII) do Esquema 2.

 A reação que converte o Composto (II-XXII) para o Composto (II-IX), pode ser obtida por mistura de dimetilsulfóxido e uma solução de terc-butóxido de potássio em THF, seguido por carga contínua de gás de oxigênio à solução resultante com agitação em temperatura ambiente. A reação
20 geralmente pode ser realizada a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 5 minutos a cerca de 1 hora. Também, esta reação pode ser realizada da mesma forma com referência ao método descrito em Tetrahedron Lett., 43, pág. 399, 2002.

25 O composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (f), pode ser produzido da mesma forma de acordo com o Esquema 3 seguinte,

Esquema 3

[Fórmula 14]



- em que A é definido da mesma maneira como descrito acima; P representa um grupo de proteção de um grupo hidroxila; X representa um átomo de halogênio; e X₂ representa um átomo de boro, um átomo de silicone, um átomo de magnésio, um átomo de zinco, um átomo de estanho ou similares, cada um dos quais tem um substituinte(s).
- 5

A reação que converte o Composto (III-I) para o Composto (III-II), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada e um agente de halogenação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, e similares. Os Exemplos de uma base adequada incluem a combinação de n-butilítio e terc-butoxipotássio. Os Exemplos de um agente de halogenação adequado incluem 1,2-dibromotetracloreto, bromo, iodo, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de -0°C, e preferivelmente a cerca de -78°C a cerca de -50°C durante cerca de 1 hora a cerca de 5 horas, e preferivelmente a cerca de 3 horas. Também, o Composto (III-I), pode ser sintetizado de acordo com o método descrito em, por exemplo, Bull. Chem., Soc. Jpn., 71, pág. 1285, 1998. Além disso, esta reação pode ser realizada com referência ao método descrito em Chem. Lett., 34, pág. 446, 2005.

A reação que converte o Composto (III-II) para o Composto (III-III), pode ser obtida por redução de dois grupos ácido carboxílico com um agente de redução adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dietil éter, dimetoxietano, dietoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, e similares. Os Exemplos de um agente de redução adequado incluem a combinação de boroidreto de sódio e um complexo de boranotrifluoreto-dietil éter, hidreto de alumínio de lítio, hidreto de diisopropilalumínio, diborano, um complexo de borano-THF, um complexo de borano-dimetil sulfeto, e similares, e um complexo de borano-THF é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 60°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas.

A reação que converte o Composto (III-III) para o Composto (III-IV), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-V) foi sintetizado a partir do Composto (I-IV).

A reação que converte o Composto (III-IV) para o Composto (III-

V), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-VII) foi sintetizado a partir do Composto (I-V).

5 A reação que converte o Composto (III-V) para o Composto (III-VI), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-VIII) foi sintetizado a partir do Composto (I-VII).

10 A reação que converte o Composto (III-VI) para o Composto (III-VII), pode ser obtida por uma reação com um agente de halogenação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, benzeno, tetracloreto de carbono, e similares. Os Exemplos de agentes de halogenação adequados incluem tetracloreto de carbono e trifenilfosfina, tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina, cloreto de sulfonila, cloreto de oxalila, tricloreto de fósforo, tribrometo de
15 fósforo, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -20°C a cerca de 50°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 1 hora a cerca de 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas.

20 A reação que converte o Composto (III-VII) para o Composto (III-IX), pode ser obtida por uma reação com um agente de arilação (III-VIII) na presença de um catalisador de metal de transição adequado, um ligante adequado e uma base adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, etanol, acetonitrilo, e similares. Os Exemplos de um catalisador
25 de metal de transição adequado incluem paládio, níquel, cobalto, ferro, e similares. Os Exemplos de uma base adequada incluem acetato de potássio, acetato de sódio, fosfato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de hidrogênio de dipotássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, terc-butóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, tetrametilguanidina, e similares. Os Exemplos de um agente de arilação adequado inclu-
30

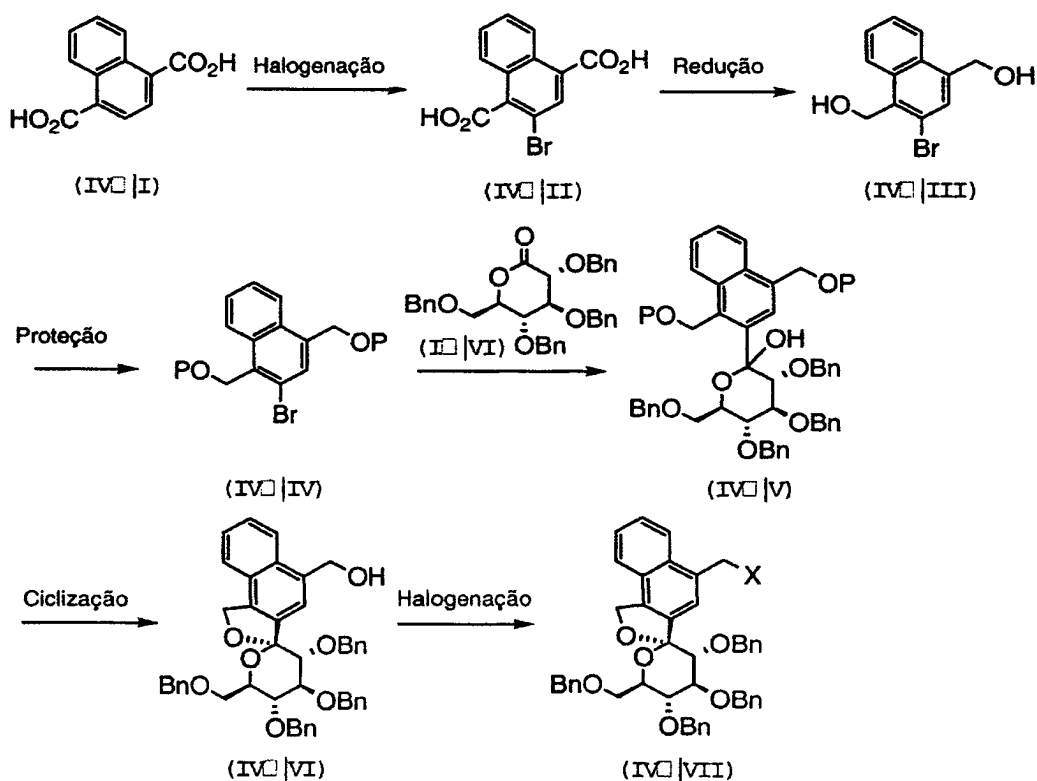
em ácido arilborônico, um haleto de arilmagnésio, arilzinco, arilítio, arilestano, arilsilano, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 200°C, e preferivelmente a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 100°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente a cerca de 2 horas.

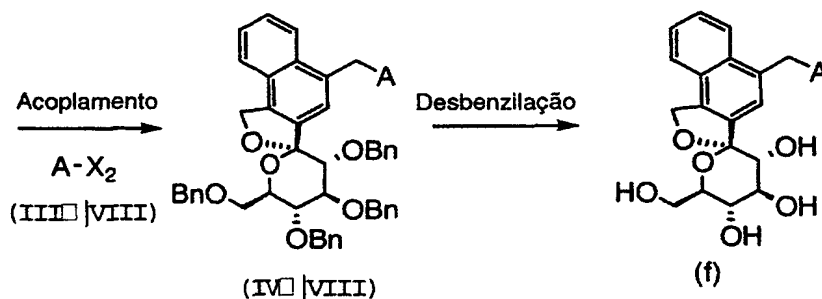
A reação que converte o Composto (III-IX) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (f), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a) foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

O composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (f), pode ser produzido da mesma forma de acordo com o Esquema 4 seguinte,

Esquema 4

[Fórmula 15]





em que A é definido da mesma maneira como descrito acima; P representa um grupo de proteção de um grupo hidroxila; X representa um átomo de halogênio; e X₂ representa um átomo de boro, um átomo de silicone, um átomo de magnésio, um átomo de zinco, um átomo de estanho ou similares, cada um dos quais tem um substituinte(s).

A reação que converte o Composto (IV-I) para o Composto (IV-II), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (III-II) foi sintetizado a partir do Composto (III-I).

A reação que converte o Composto (IV-II) para o Composto (IV-III), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (III-III) foi sintetizado a partir do Composto (III-II).

A reação que converte o Composto (IV-III) para o Composto (IV-IV), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-V) foi sintetizado a partir do Composto (I-IV).

A reação que converte o Composto (IV-IV) para o Composto (IV-V), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-VII) foi sintetizado a partir do Composto (I-V).

A reação que converte o Composto (IV-V) para o Composto (IV-VI), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-VIII) foi sintetizado a partir do Composto (I-VII).

A reação que converte o Composto (IV-VI) para o Composto (IV-

VII), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (III-VII) foi sintetizado a partir do Composto (III-VI).

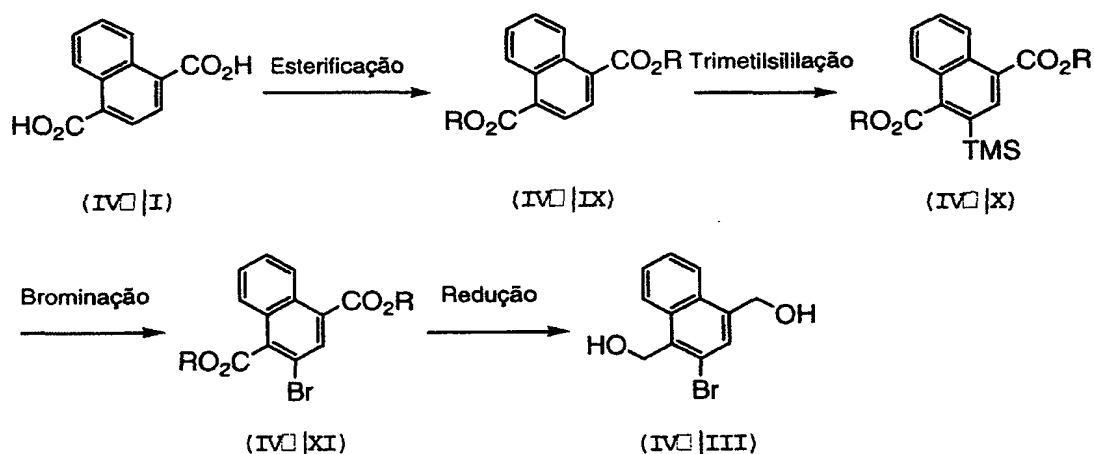
5 A reação que converte o Composto (IV-VII) para o Composto (IV-VIII), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (III-IX) foi sintetizado a partir do Composto (III-VII).

10 A reação que converte o Composto (IV-VIII) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (f), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a), foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

O intermediário sintético (IV-III) do Esquema 4 pode ser produzido da mesma forma de acordo com o método do Esquema 4' seguinte.

15 Esquema 4'

[Fórmula 16]



20 A reação que converte o Composto (IV-I) para o Composto (IV-IX), pode ser obtida por uma reação com um ácido adequado em um solvente de álcool adequado. Os Exemplos de um solvente de álcool adequado incluem 2-propanol, etanol, metanol, terc-butanol, e similares, e 2-propanol é preferido. Os Exemplos de um ácido adequado incluem ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, e similares, e ácido sulfúrico é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 130°C, e

preferivelmente a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 100°C, a cerca de 30 minutos a cerca de 12 horas, e preferivelmente a cerca de 2 a 5 horas.

5 A reação que converte o Composto (IV-IX) para o Composto (IV-X), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada e um agente de trimetilsililação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, n-hexano, e similares, e THF é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem 2,2,6,6-tetrametilpiperazida de lítio, diisopropilamida de lítio, e similares. Os Exemplos de um agente de tri-
10 metilsililação adequado incluem clorotrimetilsilano, p-toluenossulfonato de trimetilsilila, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 30 minutos a cerca de 5 horas. A reação pode ser realizada preferivelmente começando-se a reação a cerca de -78°C e em seguida aquecendo em temperatura am-
15 biente durante cerca de 1 a 2 horas.

A reação que converte o Composto (IV-X) para o Composto (IV-XI), pode ser obtida por uma reação com um agente de brominação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado in-
20 cluem acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, tolueno, e similares, e acetonitrilo é preferido. Os Exemplos de um agente de brominação adequado incluem N-bromossuccinimida. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 50°C a cerca de 150°C durante cerca de 10 minutos a cerca de 12 horas.

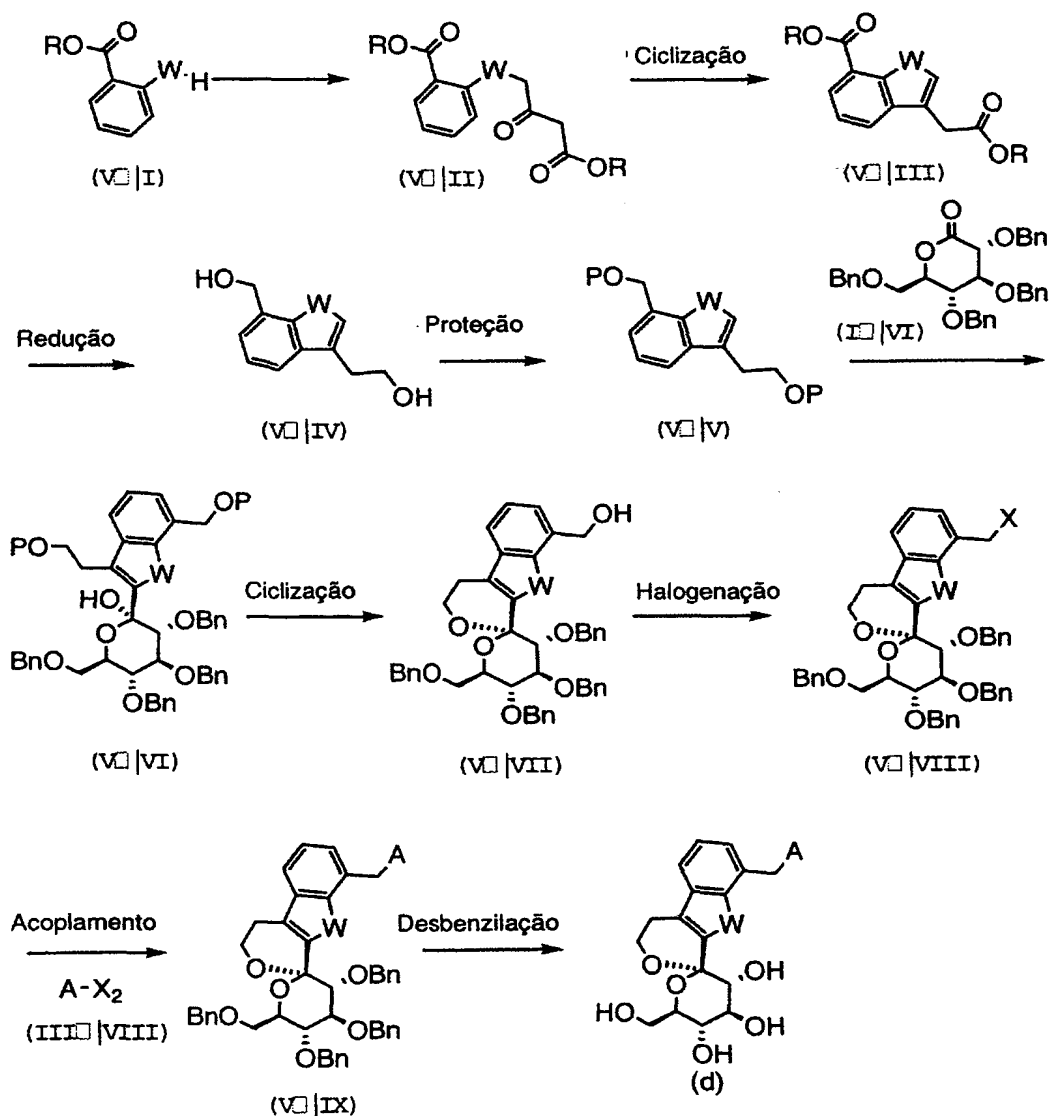
A reação que converte o Composto (IV-XI) para o Composto (IV-
25 III), pode ser obtida por redução de dois grupos éster com um agente de redução adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, THF, dietil éter, e similares. Os Exemplos de um agente de redução adequado incluem hidreto de diisopropilalumínio, hidreto de alumínio de lítio, e simila-
30 res. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 60°C, e preferivelmente a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a 12 horas, e preferivelmente durante

cerca de 1 a 3 horas.

O composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (d), pode ser produzido da mesma forma de acordo com o método do Esquema 5 seguinte,

5 Esquema 5

[Fórmula 17]



em que A é definido da mesma maneira como descrito acima; W representa um átomo de enxofre, um átomo de oxigênio ou um átomo de nitrogênio; P representa um grupo de proteção de um grupo hidroxila; R representa um grupo metila ou um grupo etila; e X_2 representa um átomo de boro, um áto-

mo de silicone, um átomo de magnésio, um átomo de zinco, um átomo de estanho ou similares, cada um dos quais tem um substituinte(s).

A reação que converte o Composto (V-I) para o Composto (V-II), pode ser obtida por uma reação com um haleto de alquila adequado na presença de uma base adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, acetonitrilo, e similares, e THF é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, e similares, e trietilamina é preferido. Os Exemplos de um haleto de alquila adequado incluem metila 4-cloroacetoacetato, etila 4-cloroacetoacetato, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -20°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a 12 horas, e preferivelmente a cerca de 2 horas.

A reação que converte o Composto (V-II) para o Composto (V-III), pode ser obtida por uma reação com um ácido adequado na presença ou ausência de um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, nitrobenzeno, clorobenzeno, e similares. Os Exemplos de um ácido adequado incluem ácido polifosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, tricloreto de alumínio, tetracloreto de titânio, e similares, e ácido polifosfórico é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 100°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 80°C, durante cerca de 1 hora a cerca de 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora.

A reação que converte o Composto (V-III) para o Composto (V-IV), pode ser obtida por uma reação com um agente de redução adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, dietil éter, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, metanol, etanol, e similares, e THF é preferido. Os Exemplos de um agente de redução adequado incluem boroidreto de

sódio, boroidreto de lítio, hidreto de alumínio de lítio, hidreto de diisopropilalumínio, e similares, e hidreto de alumínio de lítio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 50°C, e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 1 minuto a 1 hora, e preferivelmente durante cerca de 10 minutos.

A reação que converte o Composto (V-IV) para o Composto (V-V), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-V) foi sintetizado a partir do Composto (I-IV).

A reação que converte o Composto (V-V) para o Composto (V-VI), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-VII) foi sintetizado a partir do Composto (I-V).

A reação que converte o Composto (V-VI) para o Composto (V-VII), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (I-VIII) foi sintetizado a partir do Composto (I-VII).

A reação que converte o Composto (V-VII) para o Composto (V-VIII), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (III-VII) foi sintetizado a partir do Composto (III-VI).

A reação que converte o Composto (V-VIII) para o Composto (V-IX), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (III-IX) foi sintetizado a partir do Composto (III-VII).

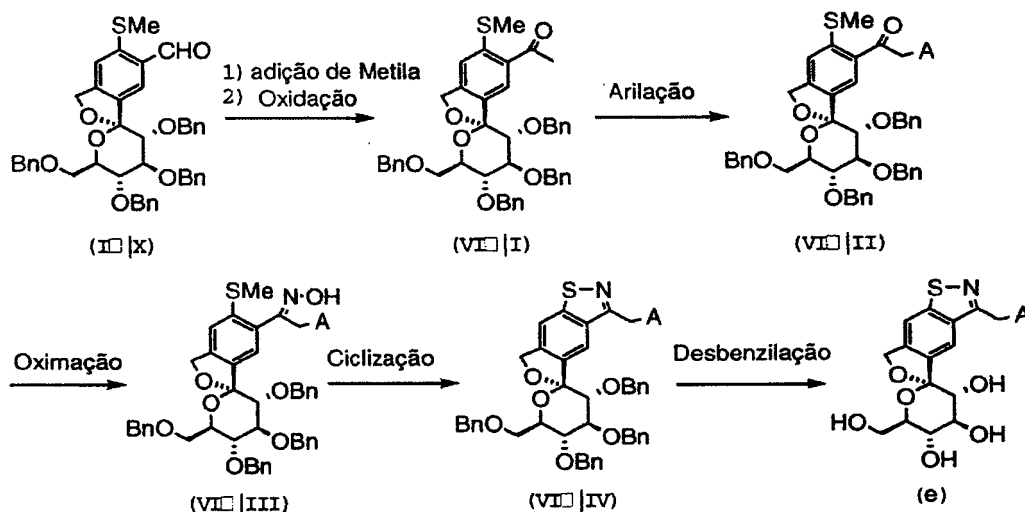
A reação que converte o Composto (V-IX) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (d), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a) foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

O composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (e), pode ser produzido da mesma forma de acordo com os métodos dos Es-

quem as 6 a 8 seguintes.

Esquema 6 (quando Y é S):

[Fórmula 18]



em que A representa um anel aromático que pode ter um substituinte(s).

- 5 A reação que converte o Composto (I-X), onde X é S e R é um grupo metila, o Composto (VI-I), pode ser obtida por adição de grupo metila, e em seguida submetendo-se o álcool resultante a uma reação de oxidação. A reação de metilação é realizada por uma reação com brometo de metil-
- 10 -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), e preferivelmente a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente), durante cerca de 10 minutos a cerca de 2 horas. A reação de oxidação é realizada por uma reação com um dióxido de manganês - peneira molecular (4 Å) ou com agente de oxidação
- 15 tal como DMSO/ cloreto de oxalila/trietilamina em um solvente de diclorometano a cerca de 78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) a cerca de 30 minutos a cerca de 12 horas.

- 20 A reação que converte o Composto (VI-I) para o Composto (VI-II), pode ser obtida por uma reação com uma arila halogenada adequada na presença de um catalisador de paládio adequado, um ligante adequado e uma base adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem tolueno, THF, 1,2-dimetoxietano, DMSO, DMF, e simi-

lares, e tolueno é preferido. Os Exemplos de um catalisador de paládio adequado incluem acetato de paládio. Os Exemplos de um ligante adequado incluem 4,5 bis(difenilfosfino)-9,9-dimetoxixanteno, tri(terc-butil)fosfina, terc-butil(di-1-adamantil)fosfina, e similares. Os Exemplos de uma base adequada incluem terc-butóxido de potássio, terc-butóxido de sódio, fosfato de potássio, hexametildisilazida de potássio, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 60°C a cerca de 130°C, e preferivelmente a cerca de 80°C a cerca de 110°C, durante cerca de 30 minutos a cerca de 6 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 a 3 horas.

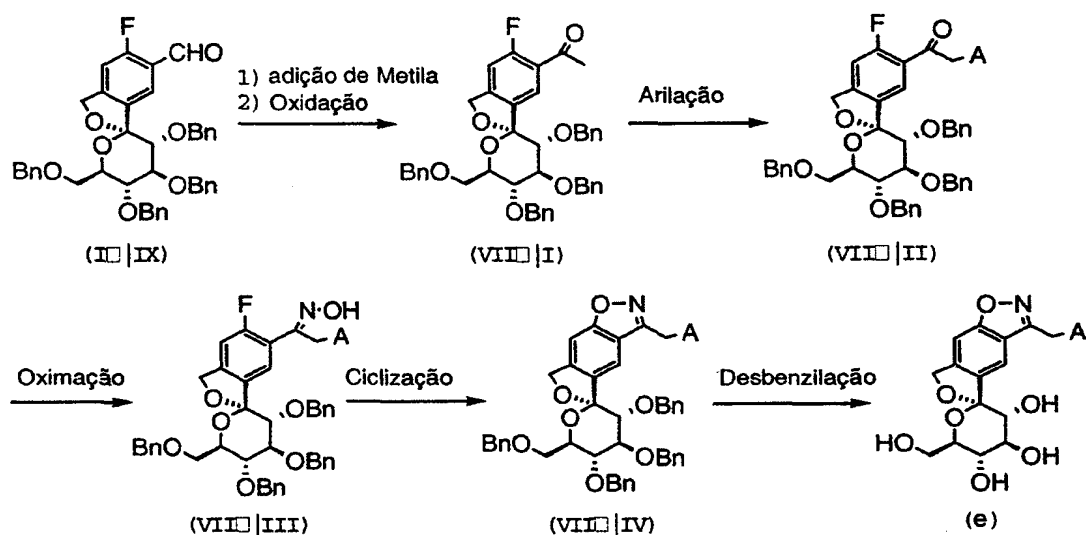
10 A reação que converte o Composto (VI-II) para o Composto (VI-III), pode ser obtida por uma reação com cloridrato de hidroxilamina em um solvente de piridina. A reação pode ser realizada a cerca de 60°C a cerca de 130°C, e preferivelmente a cerca de 80°C a cerca de 120°C, durante cerca de 30 minutos a cerca de 6 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora a cerca de 3 horas.

15 A reação que converte o Composto (VI-III) para o Composto (VI-IV), pode ser obtida por uma reação com anidrido acético. A reação pode ser realizada a cerca de 60°C a cerca de 130°C, e preferivelmente a cerca de 80°C a cerca de 120°C, durante cerca de 3 horas a cerca de 24 horas.

20 A reação que converte o Composto (VI-IV) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (e), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a) foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

Esquema 7 (quando Y é O):

[Fórmula 19]



em que A representa um anel aromático que pode ter um substituinte(s).

5 A reação que converte o Composto (I-IX) para o Composto (VII-I), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (VI-I) foi sintetizado a partir do Composto (I-X).

10 A reação que converte o Composto (VII-I) para o Composto (VII-II), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (VI-II) foi sintetizado a partir do Composto (VI-I).

15 A reação que converte o Composto (VII-II) para o Composto (VII-III), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o Composto (VI-III) foi sintetizado a partir do Composto (VI-II).

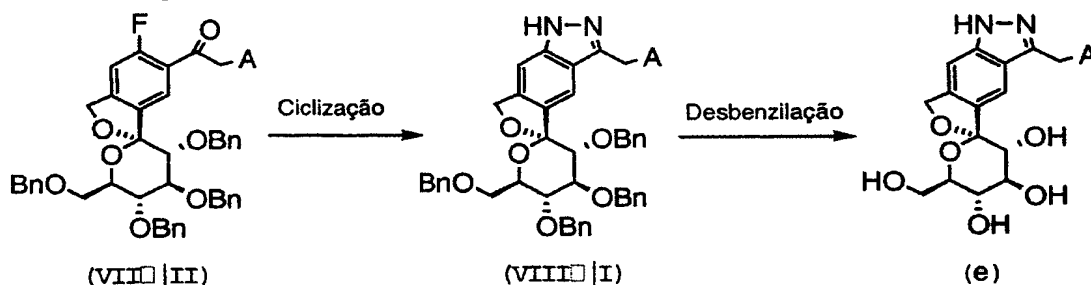
20 A reação que converte o Composto (VII-III) para o Composto (VII-IV), pode ser obtida por uma reação com uma base adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem etanol, metanol, 2-propanol, N,N-dimetilacetamida, THF, e similares, e etanol é preferido. Os Exemplos de uma base adequada incluem hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, terc-butóxido de potássio, e similares, e hidróxido de po-

tássio é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 50°C a cerca de 120°C, e preferivelmente a cerca de 70°C a cerca de 100°C, durante cerca de 30 minutos para 5 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora a cerca de 2 horas.

5 A reação que converte o Composto (VII-IV) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (e), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a) foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

10 Esquema 8 (quando Y é NH):

[Fórmula 20]



em que A representa um anel aromático que pode ter um substituinte(s).

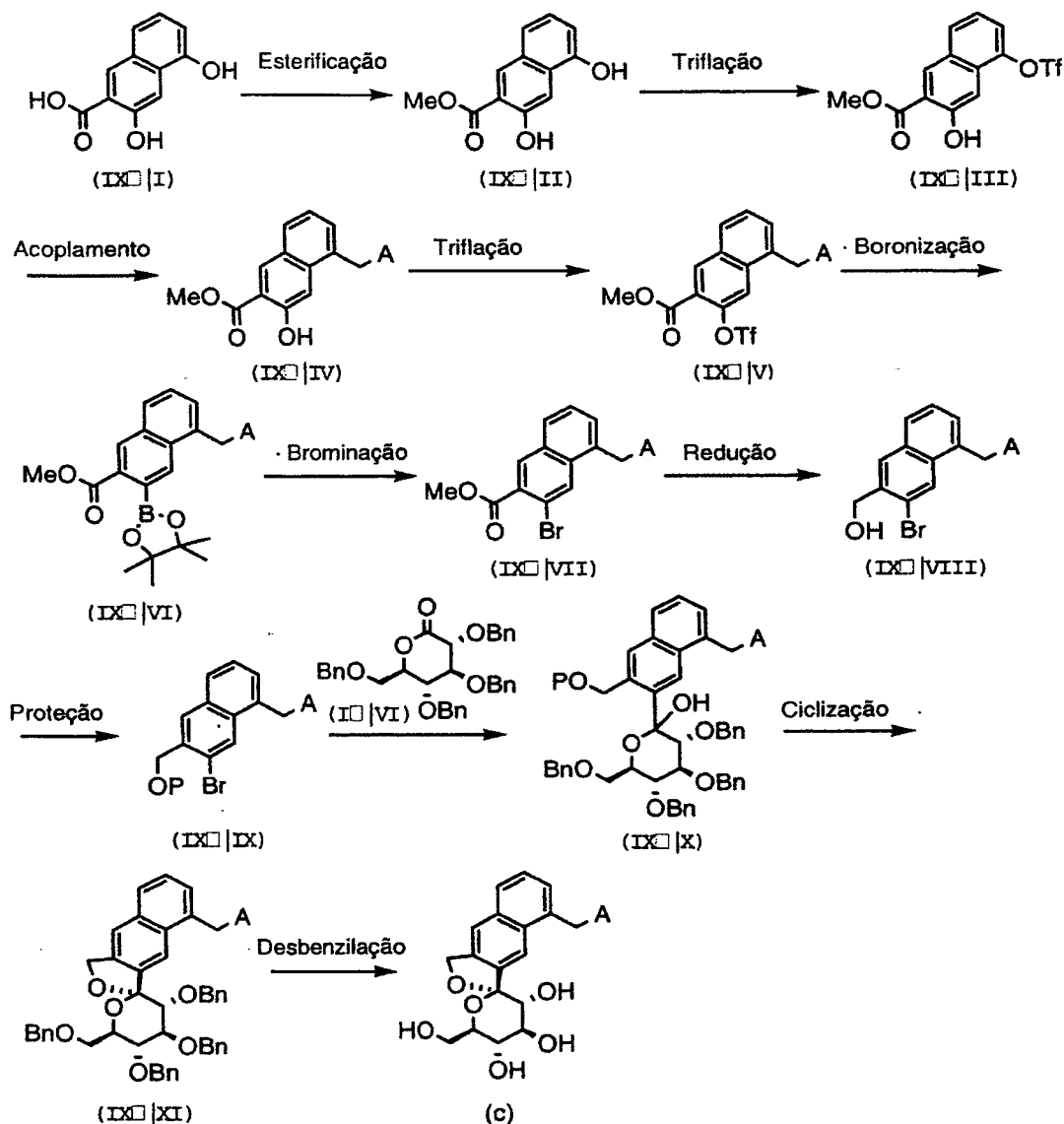
A reação que converte o Composto (VII-II) para o Composto (VI-II-I), pode ser obtida por uma reação com um hidrazina ou hidrato de hidrazina em solvente de etileno glicol. A reação pode ser realizada a 100°C a cerca de 180°C, e preferivelmente a cerca de 140°C a cerca de 170°C, durante cerca de 1 hora a cerca de 5 horas.

20 A reação que converte o Composto (VIII-I) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (e), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a) foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

O composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (c), pode ser produzido de acordo com o Esquema 9 seguinte,

Esquema 9

[Fórmula 21]



em que A representa um anel aromático que pode ter um substituinte(s) e P representa um grupo de proteção.

- 5 A reação que converte o Composto (IX-I) para o Composto (IX-II), pode ser obtida por uma reação com um ácido adequado em solvente de metanol. Os Exemplos de um ácido adequado incluem ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, e similares, e ácido sulfúrico é preferido. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 25°C (temperatura ambi-

ente) a cerca de 150°C, preferivelmente a cerca de 50°C a cerca de 80°C, durante cerca de 30 minutos a cerca de 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas a cerca de 5 horas. No caso de uma reação realizada por irradiação de microondas, a reação pode ser realizada até mesmo a cerca
5 de 140°C durante 5 minutos.

A reação que converte o Composto (IX-II) para o Composto (IX-III), pode ser obtida por uma reação com um agente de triflação adequado na presença de uma base adequada em solvente de diclorometano. Os Exemplos de uma base adequada incluem trietilamina, diisopropiletilamina,
10 piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, e similares. Os Exemplos de um agente de triflação adequado incluem ácido trifluorometanossulfônico anidro, N-feniltrifluorometanossulfonimida, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 0°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 1 hora a cerca de 20 horas, e preferivelmente durante cerca de 2
15 horas a cerca de 15 horas.

A reação que converte o Composto (IX-III) para o Composto (IX-IV), pode ser obtida por uma reação com um agente de alquilação adequado na presença de um catalisador de metal de transição adequado, um ligante adequado e uma base adequada em um solvente adequado. Os Exemplos
20 de um solvente adequado incluem THF, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, xileno, etanol, acetonitrilo, e similares, e o solvente pode ser da mesma forma uma mistura com água. Os Exemplos de um catalisador de metal de transição adequado incluem paládio, níquel, cobalto, ferro, e similares.
25 Os Exemplos de um ligante adequado incluem trifenilfosfina, 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), e similares. Os Exemplos de uma base adequada incluem carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, acetato de potássio, acetato de sódio,
30 fosfato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de hidrogênio de dipotássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, trietilamina, diisopropiletilamina,

1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-5-noneno (DBN), terc-butóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, tetrametilguanidina, e similares. Os Exemplos de um agente de alquilação adequado incluem ácido benzilborônico que pode ser substituído, um dialquil éster de ácido benzilborônico que pode ser substituído, um haleto de benzilmagnésio que pode ser substituído, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 70°C a cerca de 150°C, e preferivelmente a cerca de 80°C a cerca de 100°C, durante cerca de 10 minutos a cerca de 24 horas, e preferivelmente durante cerca de 1 hora a cerca de 3 horas.

10 A reação que converte o Composto (IX-IV) para o Composto (IX-V), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas para a reação supracitada do Composto (IX-III) do Composto (IX-II).

 A reação que converte o Composto (IX-V) para o Composto (IX-VI), pode ser obtida por uma reação com um agente de pinacolboranação adequado na presença de um catalisador de paládio, um ligante adequado e uma base adequada em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem dioxano, THF, dimetoxietano, dietoxietano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMSO, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, e similares. Os Exemplos de um ligante adequado incluem trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), tri(terc-butil)fosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), e similares. Os Exemplos de uma base adequada incluem trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, acetato de potássio, acetato de sódio, fosfato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de hidrogênio de dipotássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-5-noneno (DBN), terc-butóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, tetrametilguanidina, e similares. Os Exemplos de um agente de pinacolboranação adequado incluem pinacolborano e bis(pinacolato)diborano. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 70°C a cerca de 150°C, e preferivelmente a cerca de 80°C a cerca de 110°C, durante cerca de 1 hora a cerca

de 12 horas, e preferivelmente durante cerca de 2 horas a cerca de 4 horas.

A reação que converte o Composto (IX-VI) para o Composto (IX-VII), pode ser obtida por uma reação com um agente de brominação adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem metanol-água, etanol-água, DMF, e similares. Os Exemplos de um agente de brominação adequado incluem brometo de cobre(II). A reação geralmente pode ser realizada a cerca de 50°C a cerca de 150°C durante cerca de 2 horas a cerca de 20 horas.

A reação que converte o Composto (IX-VII) para o Composto (IX-VIII), pode ser obtida por uma reação com um agente de redução adequado em um solvente adequado. Os Exemplos de um solvente adequado incluem THF, tolueno, diclorometano, e similares. Os Exemplos de um agente de redução adequado incluem boroidreto de lítio, hidreto de alumínio de lítio, boroidreto de sódio, hidreto de diisopropilalumínio, e similares. A reação geralmente pode ser realizada a cerca de -78°C a cerca de 25°C (temperatura ambiente) durante cerca de 10 minutos a cerca de 20 horas.

As reações do Composto (IX-VIII) para o Composto (IX-XI), podem ser obtida de acordo com os mesmos métodos, como para as reações do Composto (II-VIII) do Composto (II-V) do Esquema 2.

A reação que converte o Composto (IX-XI) para o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (c), pode ser obtida de acordo com as mesmas condições como aquelas na reação supracitada, em que o composto, em que o anel Ar é representado pela Fórmula (a) foi sintetizado a partir do Composto (I-XV).

O processo para produzir o composto de acordo com a presente invenção não é limitado aos métodos supracitados. O composto de acordo com a presente invenção pode ser da mesma forma sintetizado, por exemplo, combinando-se apropriadamente as etapas incluídas no Esquemas 1 a 9.

[EXEMPLOS]

O assunto objetivo da presente invenção será descrito agora em mais detalhes com os seguintes exemplos e exemplos teste. Entretanto, a

presente invenção não está limitada a tal assunto.

Nos seguintes exemplos, os respectivos símbolos têm o seguinte significado:

RMN: Ressonância magnética nuclear (padrão interno de TMS);

5 MS: Valor de espectrometria de massa;

HPLC: Cromatografia líquida de alto desempenho.

As RMN, MS e HPLC foram medidas utilizando os seguintes instrumentos.

10 RMN: JEOL JNM-EX-270 (270 MHz), Bruker ARX300 (300 MHz), Varian Mercury 300 (300 MHz) ou JEOL JNM-ECP400 (400 MHz).

MS: LCQ fabricado por Thermo Finnigan, Micromass ZQ fabricado por Waters ou um Q-micro Triple Quadrupole Mass Spectrometer

15 HPLC: 2690/2996 (detector) fabricado por Waters Corporation Reverse phase preparative HPLC: UniPoint (nome do instrumento) fabricado por Gilson, Inc.,

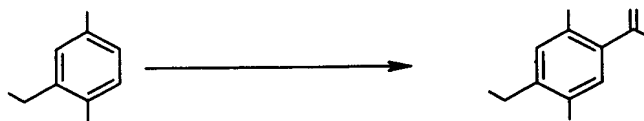
Sintetizador de microondas: Initiator™ (nome do instrumento) fabricado por Biotage AB

Exemplo 1

20 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-(hidroximatil)-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroximatil-benzaldeído

[Fórmula 22]



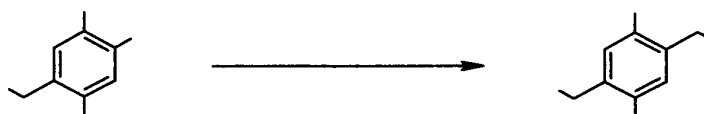
25 Tetrametilpiperidina (0,68 g, 4,87 mmols) foi dissolvido em tetraidrofurano (4,5 mL). À solução resultante, foi adicionado n-butilítio (solução de 1,0 M de n-hexano, 4,88 mL) a 0°C, e a solução foi em seguida agitada durante 15 minutos. A solução foi resfriada a -78°C, e uma solução de (2-bromo-5-fluorofenil)-metanol (0,50 g, 2,43 mmols) em tetraidrofurano (2,5 mL) foi adicionada gota a gota. A temperatura da solução foi elevada durante

2 horas a -40°C . A solução foi novamente resfriada a -78°C , e N,N-dimetilformamida (0,47 mL, 6,07 mmols) foi adicionada a isto. A temperatura da solução foi elevada para temperatura ambiente, e a solução foi em seguida agitada durante 30 minutos. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (604,3 mg, quantitativo).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,78 (2H, s), 7,46 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 10,29 (1H, s).

2) Síntese de (2-bromo-5-fluoro-4-hidroximatil-fenil)-metanol

[Fórmula 23]

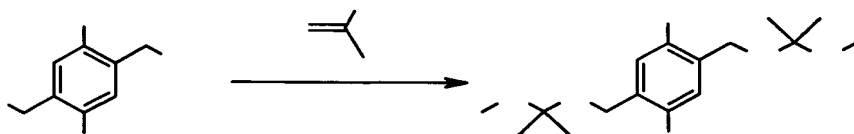


5-Bromo-2-fluoro-4-hidroximatil-benzaldeído (604,3 mg, 2,59 mmols) foi dissolvido em metanol (5 mL). À solução resultante, foi adicionado boroidreto de sódio (98,1 mg, 2,59 mmols) a 0°C . Depois de agitar durante 10 minutos, cerca de 3 mL de metanol foram removidos por destilação. Água foi adicionada à solução, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = metanol:diclorometano (3:100)), para desse modo obter o composto titulado (247,3 mg, 43%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 4,61 (2H, s), 4,64 (2H, s), 7,28 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 7,0$ Hz).

3) Síntese de 1-bromo-4-fluoro-2,5-bis-(1-metóxi-1-metil-etoximatil)-benzeno

[Fórmula 24]

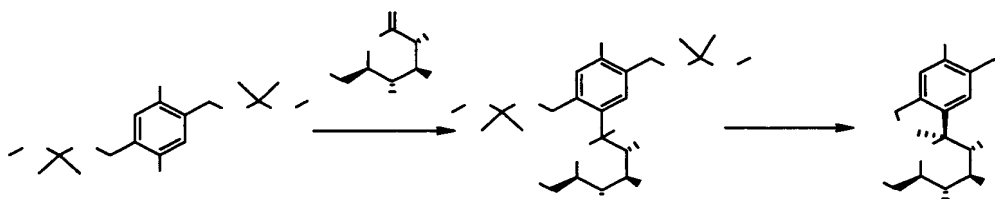


(2-Bromo-5-fluoro-4-hidroximatilfenil)-metanol (71,3 mg, 0,303 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (1 mL), e 2-metoxipropeno (214,7 mg, 2,97 mmols) foi adicionado a isto. A mistura resultante foi resfriada a 0°C, e em seguida ácido p-toluenossulfônico (1,0 mg, 0,0029 mmol) foi adicionado a isto. Esta mistura foi agitada durante 40 minutos, e em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (111,7 mg, 97%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,43 (6H, s), 1,45 (6H, s), 3,22 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,48 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,26 7,28 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 6,6 Hz).

4) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-6-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 25]



1-Bromo-4-fluoro-2,5-bis-(1-metóxi-1-metil-etoximatil)-benzeno (340,5 mg, 0,850 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (2,5 mL), e a solução resultante foi resfriada a -78°C. n-Butillítio (solução de 1,0 M de n-hexano, 1,02 mL) foi adicionado gota a gota, e a solução foi em seguida agitada durante 30 minutos. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benzilóxi-6-benziloximatil-tetraidro-pirano-2-ona (0,642 g, 1,191 mmol) de dissolvido em tetraidrofurano (1,0 mL) foi adicionado gota a gota à mistura, que foi em seguida agitada durante 50 minutos. À mistura resultante, cloreto de amônio aquoso saturado

foi adicionado a -78°C , e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter um produto cru (0,968 g).

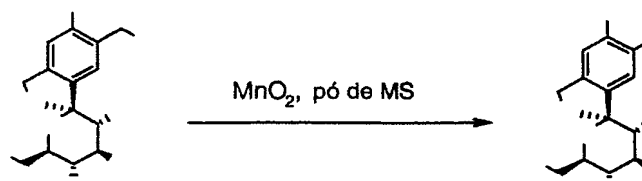
- 5 Em seguida, o produto cru obtido (0,968 g) foi dissolvido em um solvente misto de metanol (1,0 mL) e tetraidrofurano (1,5 mL). À solução resultante, foi adicionado hidrato de ácido p-toluenossulfônico (29,3 mg, 0,170 mmol). Esta solução foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente, e em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A
- 10 mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (15:100 a 1:4)), para desse modo obter uma mistura estereoisomérica
- 15 do composto titulado (0,29 g).

- A mistura estereoisomérica obtida (0,29 g) foi dissolvida novamente em um solvente misto de metanol (0,59 mL) e tetraidrofurano (0,86 mL), e hidrato de ácido p-toluenossulfônico (14,7 mg, 0,013 mmol) foi adicionado a isto. A mistura resultante foi agitada sob refluxo durante 2,5 horas, e
- 20 em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (0,29 g, 50%).

- ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,64 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 11,0$, 3,0 Hz), 3,81 - 3,88 (2H, m), 4,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,11 - 4,17 (1H, m), 4,25 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,61 - 4,68 (4H, m), 4,88 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,90 - 4,96 (2H, m), 5,16 (2H, s), 6,81 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,11 - 7,20 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,26 - 7,34 (13H, m).
- 25 3,0 Hz), 3,81 - 3,88 (2H, m), 4,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,11 - 4,17 (1H, m), 4,25 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,61 - 4,68 (4H, m), 4,88 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,90 - 4,96 (2H, m), 5,16 (2H, s), 6,81 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 7,11 - 7,20 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,26 - 7,34 (13H, m).

- 30 5) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-6-formil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 26]

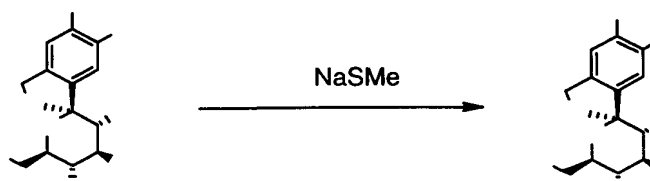


(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-trisbenzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-6-hidroxi-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (1,0 g, 1,47 mmol) foi dissolvido em diclorometano (29 mL), e pó de peneira molecular de 4 Å (3,2 g) foi adicionado a isto. A mistura resultante foi agitada durante 10 minutos, e em seguida dióxido de manganês (6,4 g, 73,8 mmols) foi adicionado. Esta mistura resultante foi agitada durante 1,5 hora, e em seguida filtrada. O produto resultante foi em seguida concentrado sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (781,9 mg, 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,62 (1H, dd, J = 10,8, 1,3 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 11,0, 4,0 Hz), 3,80 - 3,88 (2H, m), 4,05 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 4,14 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,45 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,66 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,88 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,93 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,80 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,08 - 7,14 (3H, m), 7,18 - 7,20 (2H, m), 7,26 - 7,34 (13H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,9 Hz), 10,21 (1H, s).

6) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-formil-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]

20 [Fórmula 27]

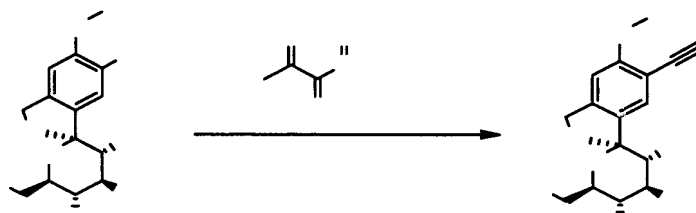


(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-6-formil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (0,78 g, 1,15 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5,5 mL), e a

solução resultante foi resfriada a 0°C. À solução foi adicionado tiometóxido de sódio (121,8 mg, 1,738 mmol). A solução resultante foi agitada durante 20 minutos, e em seguida carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (3:10)), para desse modo obter o composto titulado (674,9 mg, 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,52 (3H, s), 3,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 11,2, 3,8 Hz), 3,82 - 3,90 (2H, m), 4,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,10 - 4,19 (1H, m), 4,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,62 - 4,67 (2H, m), 4,90 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,96 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,05 - 7,22 (7H, m), 7,27 - 7,38 (13H, m), 10,00 (1H, s).

7) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-etinil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 28]

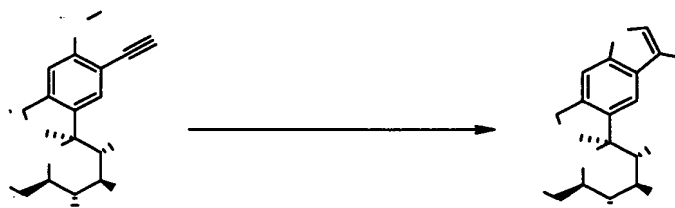


(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-formil-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (506,1 mg, 0,72 mmol) foi dissolvido em um solvente misto de metanol (7,5 mL) e tetraidrofurano (1,3 mL). À solução resultante, foram adicionados carbonato de potássio (199,0 mg, 1,44 mmol) e dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (179,8 mg, 0,936 mmol), e em seguida a solução foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente sob uma corrente de nitrogênio. À mistura resultante, foi adicionado carbonato de sódio aquoso saturado, e extraído com dietil éter. A camada orgânica foi secada em sulfato de

sódio anidroso, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:5 a 1:4)), para desse modo obter o composto titulado (412,9 mg, 77%).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, s), 3,47 (1H, s), 3,63 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,76 - 3,85 (3H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,12 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,55 - 4,64 (3H, m), 4,88 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,90 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,16 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,03 (1H, s), 7,12 - 7,21 (6H, m), 7,27 - 7,33 (13H, m).

8) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 29]

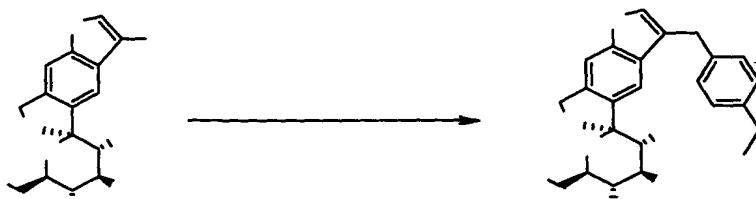


- 15 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-etinil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (0,15 g, 0,214 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,6 mL). À solução resultante, foi adicionado iodo (0,10 g, 0,429 mmols) dissolvido em diclorometano (2,0 mL), e em seguida a mistura foi agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente. Pentaidrato de tiosulfato de sódio aquoso foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi seca-
da em sulfato de sódio anidroso, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano
25 (1:5)), para desse modo obter o composto titulado (38,7 mg, 22%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,67 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,0, 3,7 Hz), 3,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,03 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,10 - 4,21

(3H, m), 4,48 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,56 - 4,67 (3H, m), 4,91 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 5,32 (2H, s), 6,69 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,93 - 7,02 (3H, m), 7,20 - 7,37 (15H, m), 7,55 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,68 (1H, s).

- 5 9) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 30]

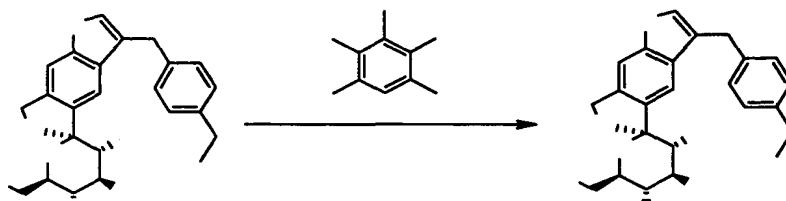


- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-
10 3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,05 g, 0,061 mmol), carbonato de potássio (25,5 mg, 0,184 mmol), óxido de prata (35,6 mg, 0,154 mmol) e dicloreto de difenilfosfino ferroceno paládio (5,1 mg, 0,006 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (0,308 mL). À solução resultante, foi adicionado 2-(4-etil-benzil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborano (18,2 mg, 0,073 mmols), e em seguida a solução foi agitada durante 3
15 horas a 100°C sob uma corrente de nitrogênio. A solução reacional foi filtrada, e o produto resultante foi em seguida concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (14:100)),
20 para desse modo obter o composto titulado (39,4 mg, 79%).

- ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,49 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 3,67 (1H, dd, $J = 11,0, 1,5$ Hz), 3,82 (1H, dd, $J = 11,0, 3,7$ Hz), 3,87 - 3,91 (3H, m), 4,10 - 4,19 (4H, m), 4,39 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,59 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,65 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,88 - 4,95 (3H, m), 5,26 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 5,31 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 6,60 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,98 - 7,01 (4H, m), 7,06 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,23 - 7,33 (16H, m), 7,57 (1H, s), 7,72 (1H, s).

10) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

[Fórmula 31]



5 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (34,1 mg, 0,042 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1,4 mL). À solução resultante, foi adicionado pentametilbenzeno (94,3 mg, 0,636 mmols), e em seguida a solução foi resfriada a -78°C. Tricloreto de boro (solução de 1,0 M de diclorometano, 0,212 mL) foi adicionado gota a gota, e a
10 solução foi agitada durante 3 horas. À solução foi em seguida adicionado metanol (1,5 mL) para interromper a reação. A temperatura da solução foi elevada para temperatura ambiente. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de
15 coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (2:25)), e o produto resultante foi em seguida também isolado e purificado por HPLC de fase reversa (solução em desenvolvimento = acetonitrilo:água (35:65 a 100:0)), para desse modo obter o composto titulado (13,3 mg, 70%).

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 9,2, 4,6 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11,9, 5,7 Hz), 3,78 - 3,88 (4H, m), 4,17 (2H, s), 5,20 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,27 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,09 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, s), 7,78 (1H, s).

25 MS (ESI⁺): 443 [M + 1]⁺.

tempo de retenção de HPLC: 18,5 minutos

< Condições Medida de HPLC >

Coluna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μ m

Fase móvel: Eluída sob gradiente de 10 mM de AcONH₄/MeOH (5%) + 10 mM de AcONH₄/H₂O (95%) para 10 mM de AcONH₄/MeOH (100%) durante 20 minutos, e em seguida sob as mesmas condições
5 (10 mM de AcONH₄/MeOH (100%)) durante 5 minutos.

Taxa de fluxo: 1,5 mL/minuto

Temperatura de coluna: Temperatura ambiente

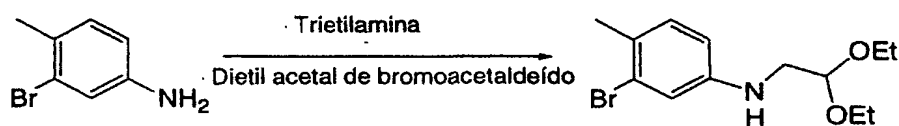
Condições de detecção: Plotagem total em todos os comprimentos de onda de 230 a 400 nm

10 Exemplo 2

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-trioi

1) Síntese de (3-bromo-4-metilfenil)-(2,2-dietoxietil)-amina

[Fórmula 32]

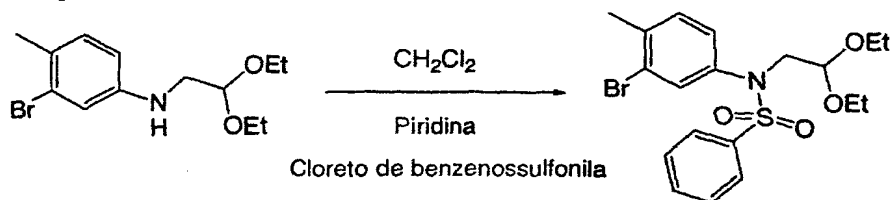


15 Sob uma corrente de nitrogênio, uma mistura de 3-bromo-4-metil-fenilamina (4,94 g, 26,55 mmols), dietil acetal de bromoacetaldeído (6,80 g, 34,50 mmols), trietilamina (5,37 mL, 38,53 mmols) e etanol (10,3 mL) foram agitados durante 2 horas a 150°C, utilizando um mecanismo de microondas. A solução resultante foi resfriada em temperatura ambiente, e
20 em seguida água foi adicionada a isto. A mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:10)), para desse modo obter o composto titulado (6,43 g, 80%).
25

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,17 - 1,28 (6H, m), 2,27 (3H, s), 3,18 - 3,77 (6H, m), 3,80 (1H, bs), 4,61 - 4,68 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 2,47, 8,23 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,47 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,23 Hz).

2) Síntese de N-(3-bromo-4-metilfenil)-N-(2,2-dietoxietil) benzenossulfonamida

[Fórmula 33]

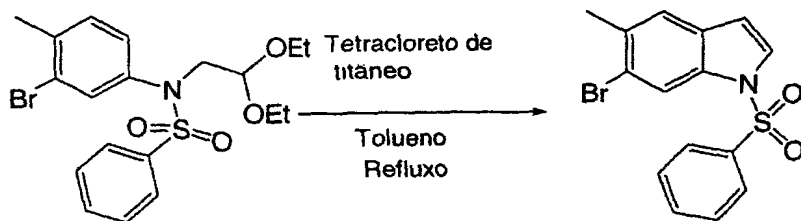


Sob uma corrente de nitrogênio, cloreto de benzenossulfonila (3,12 mL g, 24,48 mmols) foi adicionado gota a gota sob resfriamento com gelo em uma mistura de (3-bromo-4-metilfenil)-(2,2-dietoxietil)-amina (4,91 g, 16,25 mmols), piridina (10,1 mL, 124,88 mmols) e diclorometano (41 mL), e a mistura resultante foi em seguida agitada à mesma temperatura durante 1 hora. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional foi adicionada a hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com 5% de ácido clorídrico aquoso e secada (carbonato de potássio anidro). O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:4)), para desse modo obter o composto titulado (5,94 g, 83%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,11 - 1,15 (6H, m), 2,37 (3H, s), 3,46 - 3,66 (6H, m), 4,59 - 4,63 (1H, m), 6,90 (1H, dd, $J = 2,20, 8,23$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,23$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 2,20$ Hz), 7,46 - 7,61 (5H, m).

3) Síntese de 1-benzenossulfonil-6-bromo-5-metil-1H-indol

[Fórmula 34]

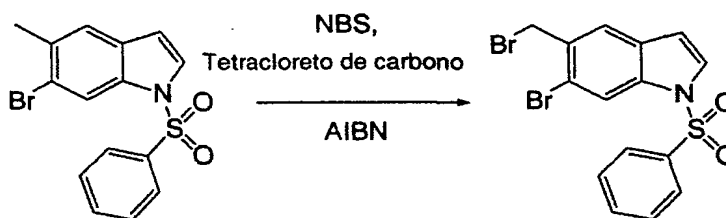


Sob uma corrente de nitrogênio, uma solução de N-(3-bromo-4-metilfenil)-N-(2,2-dietoxietil)benzenossulfonamida (5,16 g, 11,66 mmols) em

tolueno (118 mL) e uma solução de tetracloreto de titânio (1,92 mL, 17,51 mmols) em tolueno (118 mL) foi adicionada gota a gota simultaneamente durante 25 minutos a tolueno (315 mL), que foi aquecida em refluxo. Depois de aquecer em refluxo durante 1 hora, a mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. Depois de secar (carbonato de potássio anidro), o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:4)), para desse modo obter o composto titulado (2,04 g, 50%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,43 (3H, d, $J = 0,55$ Hz), 6,55 (1H, dd, $J = 0,82, 3,84$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,41 - 7,57 (4H, m), 7,84 - 7,87 (2H, m), 8,20 (1H, s).

4) Síntese de 1-benzenossulfonil-6-bromo-5-bromometil-1H-indol
[Fórmula 35]



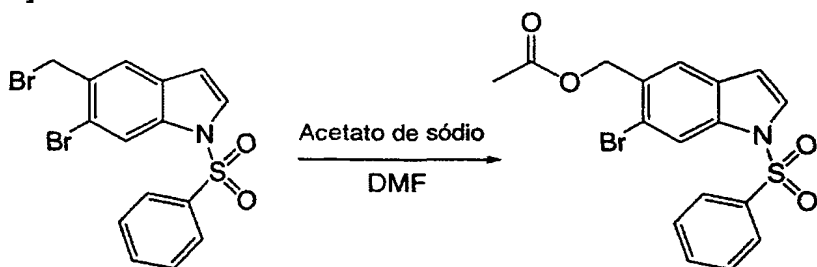
Sob uma corrente de nitrogênio, uma solução de 1-benzenossulfonil-6-bromo-5-metil-1H-indol (40 mg, 0,11 mmol), N-bromossucinimida (NBS) (22 mg, 0,12 mmol) e 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (1 mg, 0,01 mmol) em tetracloreto de carbono (0,5 mL) foi aquecida em refluxo durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e em seguida purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:9)), para desse modo obter o composto titulado (22 mg, 45%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,69 (2H, s), 6,61 (1H, dd, $J = 0,82, 3,57$ Hz), 7,46 - 7,62 (5H, m), 7,86 - 7,89 (2H, m), 8,25 (1H, s).

5) Síntese de acetato de 1-benzenossulfonil-6-bromo-1H-indol-5-

ilmetila

[Fórmula 36]

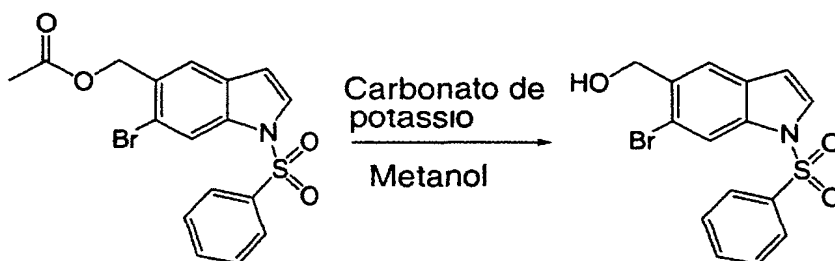


Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de 1-benzenossulfonil-6-bromo-5-bromometil-1H-indol (14 mg, 0,03 mmol) em DMF (0,2 mL) foi adicionado acetato de sódio (4 mg, 0,05 mmol), e a mistura resultante foi em seguida agitada durante 2 horas a 80°C. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente, e em seguida purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (2:5)), para desse modo obter o composto titulado (11 mg, 85%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,12 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,62 - 6,63 (1H, m), 7,44 - 7,59 (5H, m), 7,85 - 7,88 (2H, m), 8,25 (1H, s).

6) Síntese de (1-benzenossulfonil-6-bromo-1H-indol-5-il)metanol

[Fórmula 37]

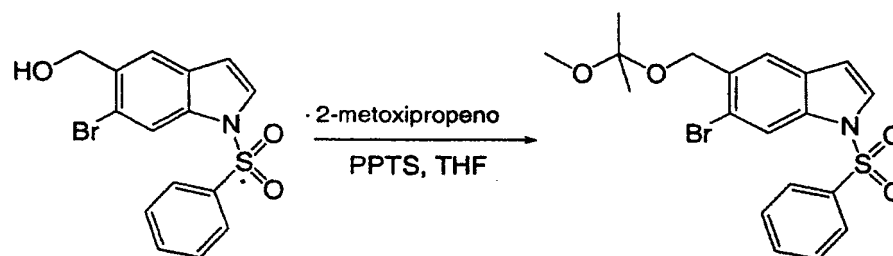


Sob uma corrente de nitrogênio, uma mistura de acetato de 1-benzenossulfonil-6-bromo-1H-indol-5-ilmetila (257 mg, 0,63 mmol), carbonato de potássio (15 mg, 0,11 mmol) e metanol (4 mL) foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. À mistura resultante, 2 N de ácido clorídrico foram adicionados (0,11 mL), e o solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (2:1)), para desse modo obter o composto titulado (225

mg, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,78 (2H, s), 6,63 (1H, dd, $J = 0,82, 3,84$ Hz), 7,43 - 7,58 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,84 - 7,87 (2H, m), 8,22 (1H, s).

5 7) Síntese de 1-benzenossulfonil-6-bromo-5-(1-metóxi-1-metil-etoximatil)-1H-indol
[Fórmula 38]

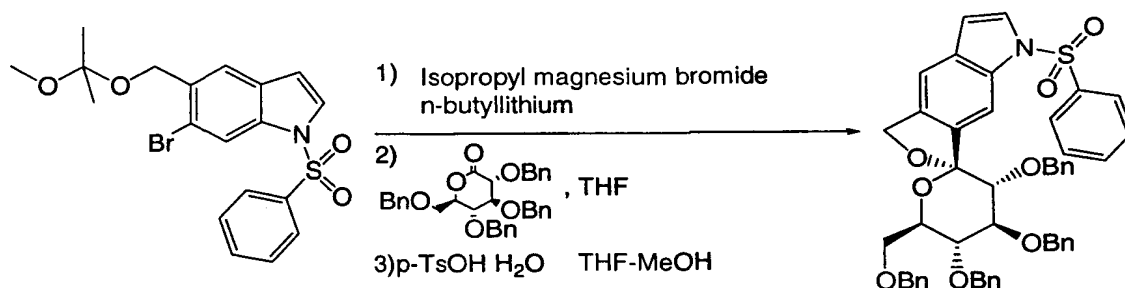


Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de (1-benzenossulfonil-6-bromo-1H-indol-5-il)metanol (234 mg, 0,64 mmol) e p-toluenossulfonato de piridínio (4 mg, 0,02 mmol) em THF (0,7 mL), foi adicionado 2-metoxipropeno (92 μL , 0,96 mmol) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora. À mistura reacional foi adicionado carbonato de potássio aquoso saturado. A mistura resultante foi em seguida extraída duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio anidro). O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (277 mg, 99%).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (6H, s), 3,23 (3H, s), 4,57 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J = 3,84$ Hz), 7,42 - 7,55 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,84 - 7,87 (2H, m), 8,21 (1H, s).

20 8) Síntese de (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-benzenossulfonil-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]

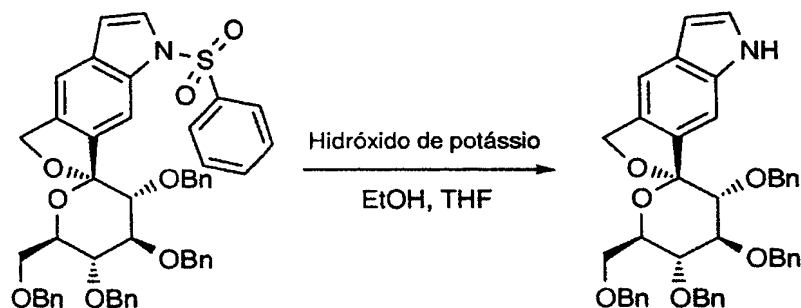
[Fórmula 39]



Sob uma corrente de nitrogênio, em THF (1,4 mL), foi adicionada uma solução de brometo de isopropil magnésio em THF (0,65 M, 0,78 mL, 0,51 mmols) e uma solução de n-butillítio em n-hexano (1,58 M, 645 μ L, 1,02 mmol) sob resfriamento com gelo, e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos. A solução foi em seguida resfriada a -78°C , e uma solução de 1-benzenossulfonyl-6-bromo-5-(1-metóxi-1-metil-etoximatil)-1H-indol (186 mg, 0,42 mmol) em THF (0,75 mL) foi adicionado gota a gota a isto. A mistura resultante foi em seguida agitada durante 1 hora. Uma solução de 3,4,5-tris-benzilóxi-6-(benziloximatil)-tetraidro-pirano-2-ona (686 mg, 1,27 mmol) em THF (0,75 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional à mesma temperatura. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora a -20°C , e em seguida cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio anidro). O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante foi adicionado THF (1,6 mL), metanol (1 mL) e ácido p-toluenossulfônico (47 mg, 0,25 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:1)), para desse modo obter o composto titulado (92 mg, 27%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,67 (1H, dd, $J = 1,92, 11,25$ Hz), 3,82 - 4,15 (6H, m), 4,46 - 4,71 (4H, m), 4,91 - 4,94 (3H, m), 5,18 - 5,27 (2H, m), 6,50 - 6,53 (2H, m), 6,69 - 6,70 (1H, m), 6,95 - 7,38 (22H, m), 7,63 (1H, d, $J = 3,57$ Hz), 7,71 - 7,75 (2H, m), 7,96 (1H, s).

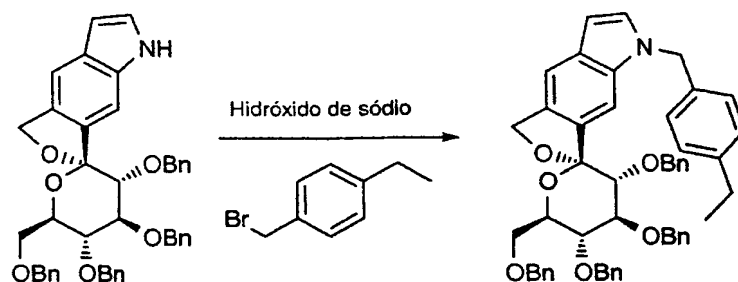
9) Síntese de (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(1H,5H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 40]



Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de (3'R,4'S,
5'S,6'R,7S)-1-benzenossulfonil-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3',4',5',
6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran] (0,10 g, 0,13 mmol) em
etanol (2,1 mL) e THF (0,6 mL), foi adicionado hidróxido de potássio (0,14 g,
2,48 mmols), e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas a 50°C. O
solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o
resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica
gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (2:5)), para
desse modo obter o composto titulado (42 mg, 51%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,68 (1H, dd, J = 1,92, 10,98 Hz), 3,82 - 3,99
(3H, m), 4,09 - 4,22 (4H, m), 4,43 - 4,69 (4H, m), 4,89 - 4,98 (3H, m), 5,30
(1H, d, J = 1,10 Hz), 6,52 - 6,54 (1H, m), 6,71 - 6,73 (2H, m), 6,97 - 7,08 (3H,
m), 7,18 - 7,38 (16H, m), 7,46 (1H, s), 8,13 (1H, s).

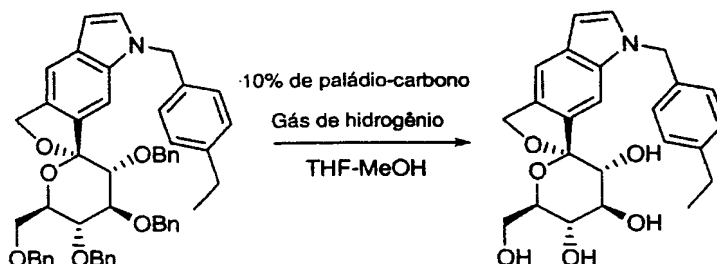
10) Síntese de (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-ben-
ziloximatil-1-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),
2'-[2H]piran]
[Fórmula 41]



Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de (3'R,4'S,5'S, 6'R,7S)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo [3,4,f]indol-7(1H,5H),2'-[2H]piran] (47 mg, 0,07 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,69 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (50%, 4 mg, 0,08 mmol) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada durante 0,5 hora à mesma temperatura. À mistura foi em seguida adicionado brometo de 4-etilbenzila (17 mg, 0,09 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,19 mL), e a solução foi agitada durante 2 horas à mesma temperatura. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila:n-hexano (1:3)), para desse modo obter o composto titulado (45 mg, 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, t, J = 7,55 Hz), 2,44 (2H, q, J = 7,55, 7,69 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 1,65, 11,25 Hz), 3,79 - 3,90 (4H, m), 4,09 - 4,17 (2H, m), 4,30 (1H, d, J = 10,70 Hz), 4,42 - 4,66 (3H, m), 4,84 - 4,93 (3H, m), 5,20 - 5,33 (4H, m), 6,54 - 6,59 (3H, m), 6,89 (4H, s), 6,97 - 7,32 (20H, m), 7,49 (1H, s).

11) Síntese de (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'triol [Fórmula 42]



Em uma solução de (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-1-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran] (43 mg, 0,055 mmol) em metanol (1 mL) e THF (1 mL), foi adicionado com 10% de paládio em carbono (41 mg). A solução resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 1 hora em temperatura ambiente, e o catalisador foi em seguida filtrado. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = diclorometano:metanol (10:1)), para desse modo obter o composto titulado (10 mg, 43%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 1,18 (3H, t, $J = 7,68$ Hz), 2,59 (2H, q, $J = 7,55, 7,68$ Hz), 3,44 - 3,50 (1H, m), 3,62 - 3,68 (1H, m), 3,74 - 3,86 (4H, m), 5,13 - 5,26 (2H, m), 5,35 (2H, s), 6,47 - 6,48 (1H, m), 7,03 - 7,12 (4H, m), 7,26 (1H, d, $J = 3,29$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,41 (1H, d, $J = 0,82$ Hz).

MS (ESI⁺): 426 $[\text{M} + 1]^+$.

tempo de retenção de HPLC: 11,6 minutos

< Condições Medida de HPLC >

Coluna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μm

Fase móvel: Eluída sob gradiente de 0,1% de TFA/MeCN (5%) + 0,1% de TFA/H₂O (95%) para 0,1% de TFA/MeCN (100%) durante 20 minutos, e em seguida sob as mesmas condições (0,1% de TFA/MeCN (100%)) durante 5 minutos.

Taxa de fluxo: 1,5 mL/minuto

Temperatura de coluna: Temperatura ambiente

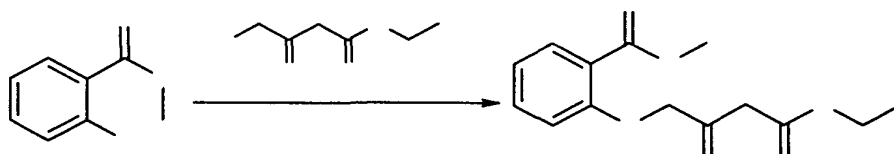
Condições de detecção: Plotagem total em todos os comprimentos de onda de 230 a 400 nm

Exemplo 3

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-8-[(4-etilfenil)metil]-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de 2-(3-etoxicarbonil-2-oxo-propilsulfanil)-benzoato de metila

[Fórmula 43]

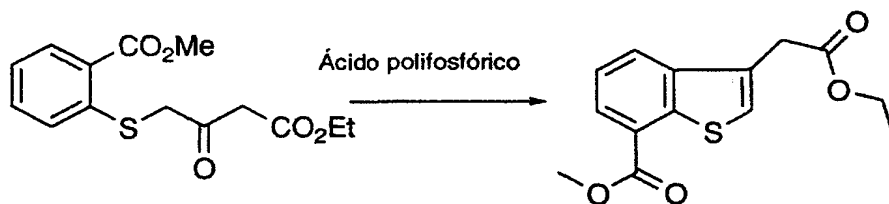


Sob uma corrente de nitrogênio, trimetilamina (10,0 mL, 72,0 mmols) e 4-cloro-3-oxo-acetato de etila (4,9 mL, 36,0 mmols) foram adicionados gota a gota a 0°C em uma solução (100 mL) de 2-mercapto-benzoato de metila (5,0 g, 30,0 mmols) em THF, e a solução resultante foi agitada durante 10 minutos. Depois de também agitar durante 2 horas em temperatura ambiente, a solução reacional foi filtrada através de Celite. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:2)), para desse modo obter o composto titulado (8,02 g, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,67 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,93 (3H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,18 - 7,31 (2H, m), 7,42 - 7,49 (1H, m), 7,98 - 8,01 (1H, m).

2) Síntese de 3-etoxicarbonilmetil-benzo[b]tiofeno-7-carboxilato de metila

[Fórmula 44]



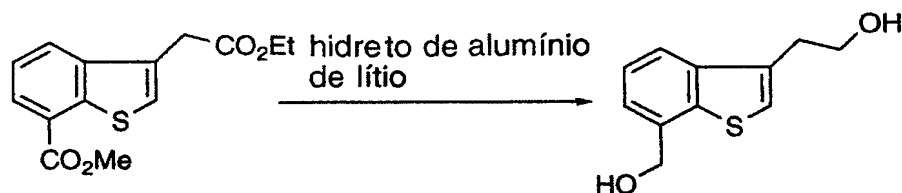
Sob uma corrente de nitrogênio, em 2-(3-etoxicarbonil-2-oxopropilsulfanil)-benzoato de metila (8,02 g, 27,1 mmols) foi adicionado ácido polifosfórico (25 g) em temperatura ambiente, e a solução resultante foi agitada durante 1 hora a 80°C. À solução foi adicionada água sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi em seguida removido por desti-

lação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila:n-hexano (1:3)), para desse modo obter o composto titulado (2,77 g, 37%).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,88 (2H, s), 4,03 (3H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,49 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,99 (1H, dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz), 8,13 (1H, dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz).

3) Síntese de 2-(7-hidroximetil-benzo[b]tiofen-3-il)-etanol

[Fórmula 45]



10 Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução (38 mL) de hidreto de alumínio de lítio (0,74 g, 19,5 mmols) em THF, foi adicionada uma solução (30 mL) de 3-etoxicarbonilmetil-benzo[b]tiofeno-7-carboxilato de metila (2,7 g, 9,7 mmols) em THF a 0°C, e a solução resultante foi agitada durante 10 minutos à mesma temperatura. À solução foi também adicionado hidreto

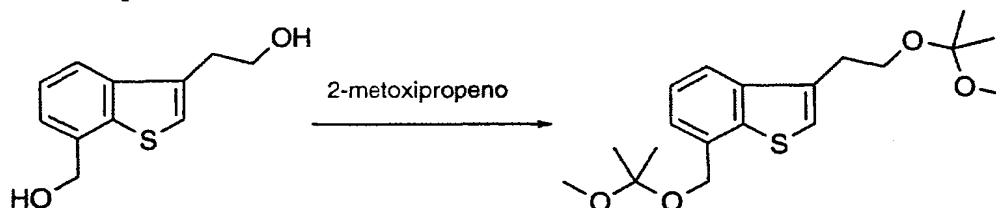
15 de alumínio de lítio (0,74 g, 19,5 mmols) a 0°C, e a solução resultante foi agitada durante 10 minutos à mesma temperatura. Acetato de etila foi adicionado à solução, e em seguida água (5,2 mL) foi adicionada a isto a 0°C. A temperatura da solução resultante foi elevada para temperatura ambiente, e em seguida a solução foi agitada durante 10 minutos. A mistura reacional

20 foi filtrada através de Celite. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tratado por adição de acetato de etila e n-hexano (1:2), para desse modo obter o composto titulado (1,97 g, 98%).

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,97 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,71 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,71 - 4,75 (3H, m), 5,44 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 7,35 - 7,42 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).

4) Síntese de 3-[2-(1-metóxi-1-metil-etóxi)-etil]-7-(1-metóxi-1-metil-etoximetil)-benzo[b]tiofeno

[Fórmula 46]

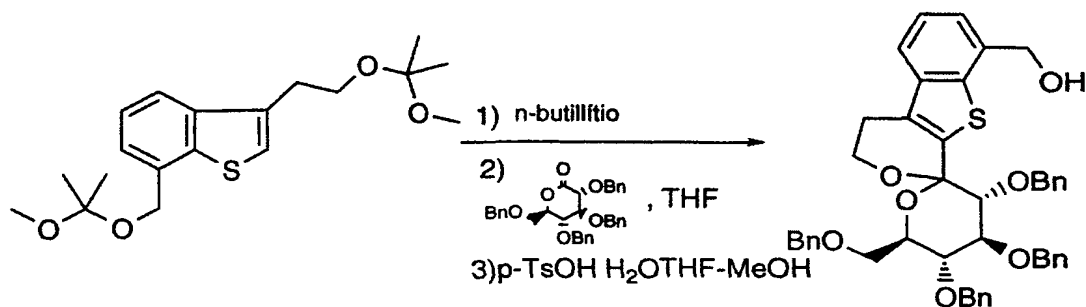


Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução (3 mL) de 2-(7-hidroxi-3-(2-hidroxi-2-(metóxi-1-metil-etóxi-etil)-1-metil-etóxi-etil)-1-benzotiofen-3-il)-etanol (78 mg, 0,37 mmol) em THF, foram adicionados 2-metoxipropeno (358 μ L, 3,7 mmols) e ácido p-toluenossulfônico de piridínio (1 mg, 0,037 mmol) a 0°C. A solução resultante foi agitada à mesma temperatura durante 30 minutos, e em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, para desse modo obter um produto cru do composto titulado (123 mg, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (6H, s), 1,48 (6H, s), 3,28 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,74 (2H, s), 4,76 (2H, s), 7,26 (1H, s), 7,38 - 7,40 (1H, m), 7,73 (1H, t, $J = 4,5$ Hz).

5) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-8-hidroxi-2-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]

[Fórmula 47]



Sob uma corrente de nitrogênio, uma solução de n-butilítio em n-hexano (1,0 M, 248 μ L, 0,25 mmol) foi adicionada gota a gota a 78°C em uma solução (1 mL) de 3-[2-(1-metóxi-1-metil-etóxi-etil)-7-(1-metóxi-1-metil-

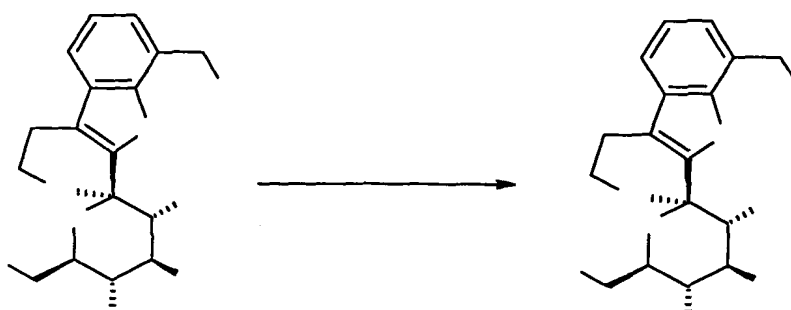
etoximatil)-benzo[b]tiofeno (73 mg, 0,21 mmol) em THF, e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos. Uma solução (1 mL) de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-benzilóxi-6-benziloximatil-tetraidro-pirano-2-ona (172 mg, 0,32 mmol) em THF foi adicionado gota a gota à solução à mesma temperatura. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente, e em seguida água foi adicionada a isto. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e em seguida secada em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, para desse modo obter um resíduo (241 mg).

Em seguida, o resíduo obtido (241 mg) foi dissolvido em THF (2 mL) e metanol (2 mL). Ácido p-toluenossulfônico (2 mg) foi adicionado, e a solução resultante foi agitada durante 13 horas em temperatura ambiente. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:1)), para desse modo obter o composto titulado (72 mg, 48%) como uma mistura de diastereômeros.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,87 (1H, brs), 2,76 - 2,83 (1H, m), 3,05 - 3,10 (1H, m), 3,70 - 3,95 (4H, m), 4,03 - 4,28 (4H, m), 4,42 - 4,58 (2H, m), 4,62 - 4,72 (3H, m), 4,84 - 4,98 (5H, m), 6,78 - 6,81 (2H, m), 6,89 - 7,04 (3H, m), 7,20 - 7,46 (17H, m), 7,62 - 7,65 (1H, m).

6) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-8-clorometil-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]

[Fórmula 48]

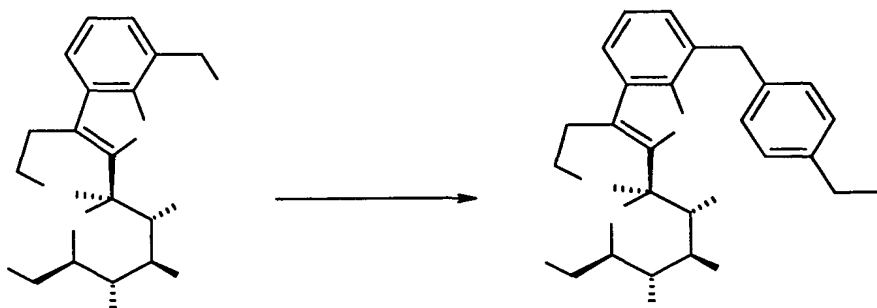


Em uma solução de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-8-hidroximatil-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran] (72 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (1 mL) foram adicionados tetracloreto de carbono (48 μ L, 0,5 mmol) e trifenilfosfina (131 mg, 0,5 mmol). A solução resultante foi em seguida agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:2)), para desse modo obter o composto titulado (42 mg, 48%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,78 (1H, dd, $J = 16,2, 2,4$ Hz), 3,03 - 3,10 (1H, m), 3,71 (1H, dd, $J = 11,2, 1,8$ Hz), 3,81 - 3,95 (3H, m), 4,03 - 4,27 (4H, m), 4,42 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,52 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,63 - 4,74 (3H, m), 4,79 (2H, s), 4,83 - 4,99 (3H, m), 6,79 - 6,82 (2H, m), 6,89 - 7,04 (3H, m), 7,20 - 7,41 (17H, m), 7,64 - 7,70 (1H, m).

7) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-8-[(4-etilfenil)metil]-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]

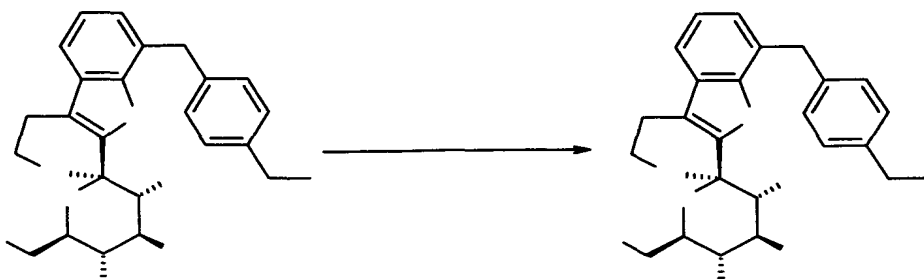
[Fórmula 49]



Sob uma corrente de nitrogênio, em uma mistura de (1S,3'R,4'S, 5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-8-clorometil-3,3',4,4',5',6'-hexa-
 5 etilfenilborônico (13,0 mg, 0,08 mmol), fosfato de potássio (21,0 mg, 1,00 mmol), acetato de paládio (1,2 mg, 0,005 mmol) e trifenilfosfina (2,6 mg, 0,01 mmol) foi adicionado tolueno (2,6 mg, 0,5 mmol), e a solução resultante foi agitada durante 4 horas a 80°C. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano
 10 (1:3)), para desse modo obter o composto titulado (23 mg, 56%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,53 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,2, 2,5 Hz), 3,03 - 3,09 (1H, m), 3,69 - 3,74 (1H, m), 3,81 - 3,92 (3H, m), 4,00 - 4,26 (6H, m), 4,32 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,50 (1H,
 15 d, J = 11,2 Hz), 4,59 - 4,67 (3H, m), 4,86 - 4,96 (3H, m), 6,72 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,91 - 7,40 (25H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz).

8) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-8-[(4-etilfenil)metil]-3,3',4,4',5', 6'-hexaidro-6'-hidroximatil-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol
 [Fórmula 50]



Em uma solução de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-8-[(4-etilfenil)metil]-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-espiro[2-oxa-9-tiafluoreno-1,2'-[2H]piran] (23 mg, 0,028 mmol) em metanol (1 mL) e acetato de etila (1 mL), foram adicionados 10% de paládio em carbono (10 mg). A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 1 hora em temperatura ambiente, e o catalisador foi em seguida filtrado. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = diclorometano:metanol (10:1)), para desse modo obter o composto titulado (10,4 mg, 81%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 1,19 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,58 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,2, 2,0$ Hz), 2,96 - 3,06 (1H, m), 3,37 - 3,44 (1H, m), 3,63 - 3,71 (2H, m), 3,74 - 3,88 (3H, m), 4,15 - 4,25 (4H, m), 7,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 7,9, 7,3$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS (ESI^+): 456 $[\text{M}]^+$.

Tempo de retenção de HPLC: 19,0 minutos

< Condições Medida de HPLC >

Coluna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μm

Fase móvel: Eluída sob gradiente de 10 mM de $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (5%) + 10 mM de $\text{AcONH}_4/\text{H}_2\text{O}$ (95%) para 10 mM de $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (100%) durante 20 minutos, e em seguida sob as mesmas condições (10 mM de $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (100%)) durante 5 minutos.

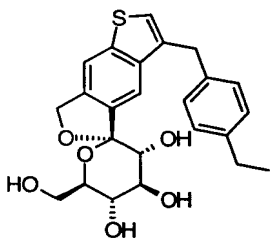
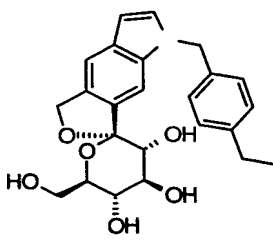
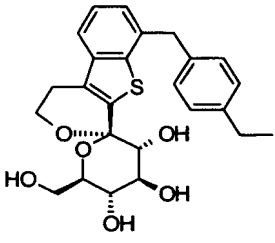
Taxa de fluxo: 1,5 mL/minuto

Temperatura de coluna: Temperatura ambiente

Condições de detecção: Plotagem total em todos os comprimentos de onda de 230 a 400 nm

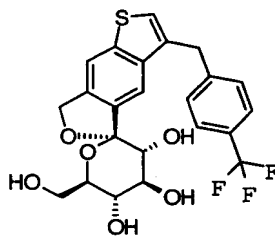
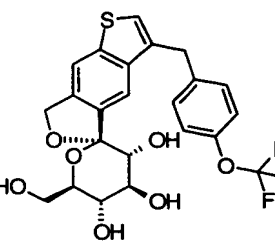
A fórmula estrutural dos compostos dos exemplos anteriores é ilustrada na Tabela 1-1.

Tabela 1-1

Exemplo 1		Exemplo 2	
Exemplo 3			

Os compostos listados nas Tabelas 1-2 e 1-3 podem ser produzidos facilmente da mesma maneira como descrito no Exemplo 1 ou nos processos de produção, ou fazendo modificações leves a tais métodos que seriam óbvias para uma pessoa versada na técnica.

Tabela 1-2

Exemplo 4		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3,49 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 11,9, 5,7 Hz), 3,78 - 3,84 (4H, m), 4,31 (2H, s), 5,23 (2H, q, J = 12,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 7,3 Hz) MS (ESI ⁺): 483 [M + 1] ⁺
Exemplo 5		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3,49 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 11,7, 5,5 Hz), 3,78 - 3,85 (4H, m), 4,25 (2H, s), 5,23 (2H, q, J = 13,1 Hz), 7,16 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 4,8 Hz) MS (ESI ⁺): 499 [M + 1] ⁺

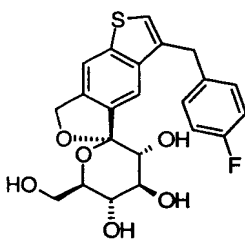
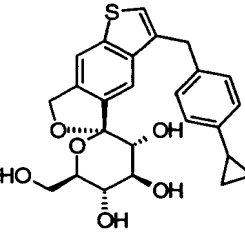
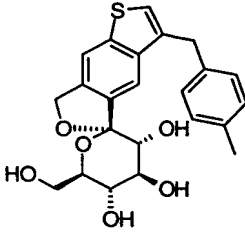
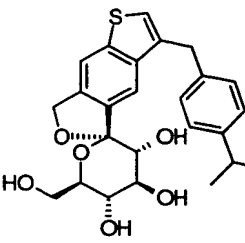
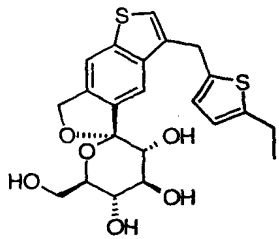
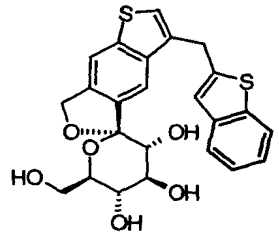
Exemplo 6		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3,46 - 3,53 (1H, m), 3,64 - 3,70 (1H, m), 3,76 - 3,87 (4H, m), 4,20 (2H, s), 5,17 - 5,29 (2H, m), 6,96 - 7,05 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,25 - 7,32 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,77 - 7,78 (1H, m) MS (ESI ⁺): 433 [M + 1] ⁺
Exemplo 7		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0,60 - 0,66 (2H, m), 0,88 - 0,95 (2H, m), 1,81 - 1,91 (1H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 3,64 - 3,70 (1H, m), 3,76 - 3,87 (4H, m), 4,15 (2H, s), 5,17 - 5,29 (2H, m), 6,97 - 7,02 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,13 - 7,16 (2H, m), 7,76 - 7,77 (2H, m) MS (ESI ⁺): 455 [M + 1] ⁺
Exemplo 8		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 2,30 (3H, s), 3,45 - 3,56 (1H, m), 3,62 - 3,73 (1H, m), 3,75 - 3,82 (4H, m), 4,16 (2H, s), 5,17 - 5,32 (2H, m), 7,06 - 7,20 (5H, m), 7,74 - 7,80 (2H, m) MS (ESI ⁺): 429 [M + 1] ⁺

Tabela 1-3

Exemplo 9		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1,23 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,78 - 2,97 (1H, m), 3,45 - 3,58 (1H, m), 3,63 - 3,74 (1H, m), 3,76 - 3,93 (4H, m), 4,17 (2H, s), 5,17 - 5,34 (2H, m), 7,06 - 7,12 (1H, s), 7,13 - 7,25 (4H, m), 7,77 (2H, m) MS (ESI ⁺): 457 [M + 1] ⁺
-----------	---	--

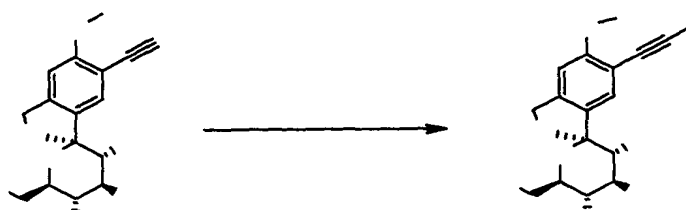
Exemplo 10		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1,26 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,78 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (1H, t, $J = 9,3$ Hz), 3,69 (1H, dd, $J = 11,7, 5,1$ Hz), 3,78 - 3,89 (4H, m), 4,36 (2H, s), 5,18 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,70 (1H, s) MS (ESI ⁺): 449 [M + 1] ⁺
Exemplo 11		$^1\text{H-RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3,49 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 3,66 (1H, dd, $J = 11,5, 5,7$ Hz), 3,78 - 3,85 (4H, m), 4,52 (2H, s), 5,21 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,23 - 7,28 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,85 (1H, s) MS (ESI ⁺): 471 [M + 1] ⁺

Exemplo 12

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

- 1) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-6-(1-propinil)-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H), 2'-[2H]piran]

[Fórmula 51]



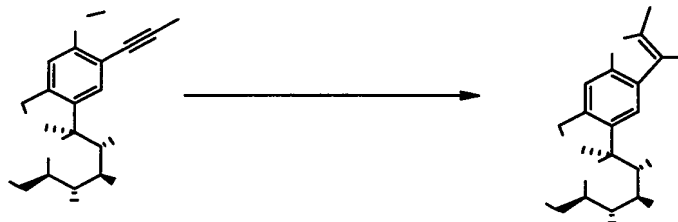
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-etinil-

5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (o composto descrito no Exemplo 1, etapa 7) (0,124 g, 0,177 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (1,8 mL), e a solução resultante foi resfriada a -78°C. Uma solução de n-butilítio em n-hexano (1,0 M, 0,195 mmol) foi adicionada gota a gota a isto. A temperatura da solução foi elevada durante 2 horas para -60°C. Iodeto de metila (0,126 g, 0,889 mmol) foi adicionado gota a gota à solução. A temperatura da solução foi em seguida elevada durante 1,5 hora em temperatura ambiente. Água foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:4)), para desse modo obter o composto titulado (96,0 mg, 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,15 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,78 - 3,83 (3H, m), 4,04 - 4,06 (1H, m), 4,12 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,19 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,46, 1H, d, J = 12,1 Hz), 4,57 - 4,63 (3H, m), 4,88 - 4,93 (3H, m), 5,15 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,99 (1H, s), 7,12 - 7,32 (28H, m).

MS (ESI⁺): 713 [M + 1]⁺.

2) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 52]



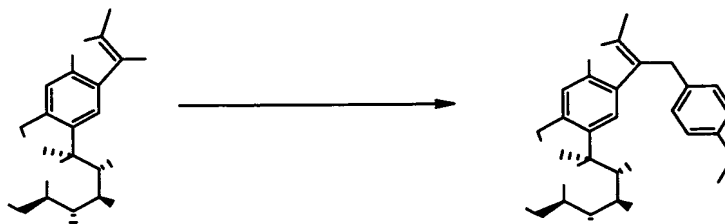
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-6-(1-propenil)-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (0,119 g, 0,167 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,0 mL). À solução resultante, foi adicionada uma solução de iodo (84,9 mg, 0,334 mmol) em

diclorometano (1,6 mL), e em seguida a solução foi agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente. Tiosulfato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto
5 titulado (0,139 g, 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,60 (3H, s), 3,67 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 11,0, 3,7$ Hz), 3,91 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,13 - 4,18 (3H, m), 4,51 4,63 (4H, m), 4,89 - 4,98 (3H, m), 5,30 (2H, s), 6,70 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,97 - 7,02 (3H, m), 7,24 - 7,30 (15H, m), 7,51 (1H, s),
10 7,55 (1H, s).

MS (ESI^+): 825 $[\text{M} + 1]^+$.

3) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f] iso-
benzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
15 [Fórmula 53]



O composto titulado (0,106 g, 77%) foi obtido da mesma maneira como aquele na etapa 9 do Exemplo 1 utilizando (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,139 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,38 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,53 (3H, s), 3,65 - 3,69 (3H, m), 3,80 - 3,85 (2H, m), 4,05 - 4,17 (4H, m), 4,27 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 4,55 - 4,67 (2H, m), 4,86 4,91 (3H, m), 5,19 - 5,30 (2H, m), 6,54 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,97 - 7,04 (5H, m), 7,18 - 7,33 (15H, m), 7,45 (1H, s), 7,63 (1H,
20 s).
25 s).

MS (ESI^+): 817 $[\text{M} + 1]^+$.

4) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol
[Fórmula 54]



5 O composto titulado (26,6 mg, 37%) foi obtido da mesma maneira como aquele na etapa 10 do Exemplo 1 utilizando (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,126 g).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,49 (3H, s), 2,57 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,45 - 3,49 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 12,3, 5,7 Hz), 3,76 - 3,85 (4H, m), 4,17 (2H, s), 5,18 (1H, d, J = 12,1 Hz), 5,24 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,06 (4H, s), 7,60 (1H, s), 7,68 (1H, s).

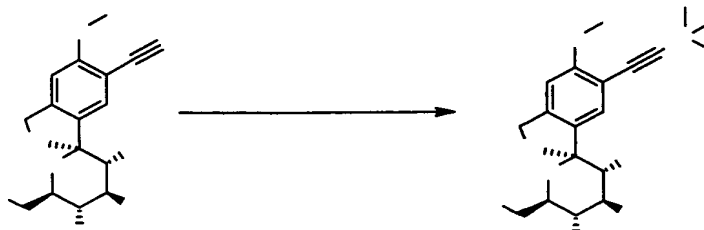
MS (ESI⁺): 457 [M + 1]⁺.

Exemplo 13

15 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-6-(2-trimetilsililetinil)-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]

20 [Fórmula 55]



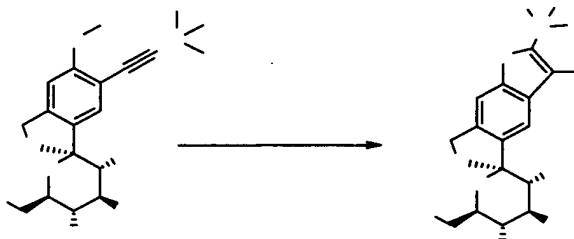
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-etinil-

5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (0,50 g, 0,715 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (2,3 mL), e a solução resultante foi resfriada a -78°C. Uma solução de n-butilítio em n-hexano (1,6 M, 0,491 mmol) foi em seguida adicionada gota a gota a isto. A mistura resultante foi agitada durante 1,5 hora, e em seguida cloreto de trimetilsilila (0,310 g, 2,861 mmols) foi adicionado a isto. A temperatura da solução foi elevada durante 1,5 hora em temperatura ambiente. Carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:5)), para desse modo obter o composto titulado (267,3 mg, 48%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,30 (9H, s), 2,50 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,75 - 3,84 (3H, m), 4,04 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,11 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,57 - 4,62 (3H, m), 4,88 - 4,93 (3H, m), 5,16 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,00 (1H, s), 7,14 - 7,19 (6H, m), 7,25 - 7,33 (13H, m).

MS (ESI⁺): 771 [M + 1]⁺.

2) Síntese de (3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro[tieno[2,3,f] isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 56]



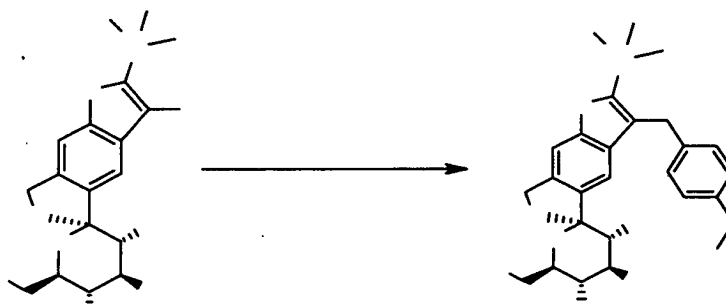
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-6-(2-trimetilsililetinil)-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (0,26 g, 0,337 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4,0 mL). À solução resultante, foi adicionada uma solução de iodo (171,1 mg, 0,674

mmol) em diclorometano (2,7 mL), e em seguida a solução foi agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente. Tiosulfato de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, para desse modo
 5 obter o composto titulado (0,293 g, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,52 (9H, s), 3,66 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J = 11,4, 4,0$ Hz), 3,91 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,10 - 4,19 (3H, m), 4,47 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,58 - 4,65 (3H, m), 4,89 - 4,98 (3H, m), 5,31 (2H, s), 6,69 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,92 - 6,96 (3H, m), 7,21 -
 10 7,36 (15H, m), 7,59 (1H, s), 7,65 (1H, s).

MS (ESI^+): 771 $[\text{M} + 1]^+$.

3) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
 15 [Fórmula 57]



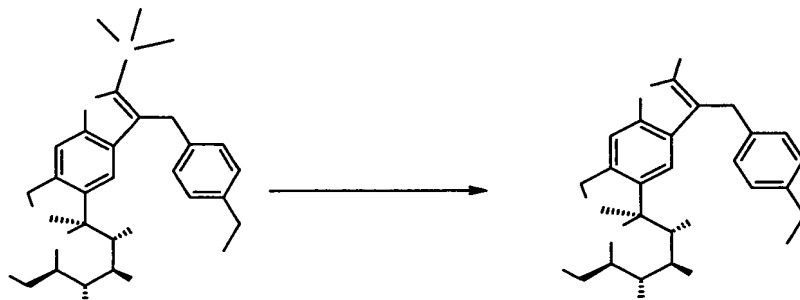
O composto titulado (0,114 g, 68%) foi obtido da mesma maneira como aquele na etapa 9 do Exemplo 1, utilizando (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro [tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,18 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,38 (9H, s), 1,00 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,33 (2H, dq, $J = 15,3, 3,6$ Hz), 3,50 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,62 - 3,84 (3H, m), 4,09 - 4,13 (4H, m), 4,29 (2H, s), 4,42 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,55 - 4,62 (2H, m), 4,81 - 4,93 (3H, m), 5,20 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 5,27 (2H, d, $J = 13,5$ Hz), 6,50 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,02 -
 25 7,07 (4H, m), 7,21 - 7,30 (15H, m), 7,44 (1H, s), 7,72 (1H, s).

MS (ESI⁺): 897 [M + 23]⁺.

4) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f] iso-benzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]

5 [Fórmula 58]



(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,122 g, 0,139 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (0,93 mL). Cloreto de sulfurila (20,6 mg, 0,153 mmol) foi adicionado à solução resultante, e em seguida a solução foi agitada durante 3,5 horas em temperatura ambiente. Carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:11,5)), para desse modo obter o composto titulado (50,2 mg, 43%).

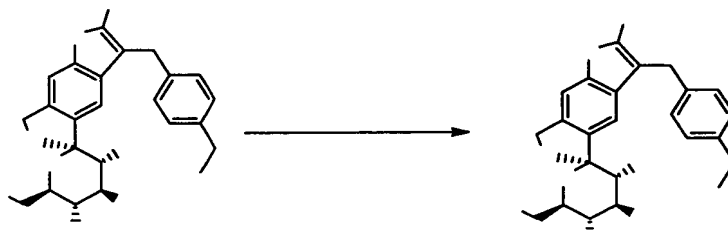
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,39 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 11,0, 1,8 Hz), 3,71 (1H, d, J = 10,6 Hz), 3,81 - 3,91 (3H, m), 4,08 - 4,16 (3H, m), 4,26 (1H, d, J = 15,7 Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,65 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,87 - 4,96 (3H, m), 5,21 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,27 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,54 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 - 7,10 (6H, m), 7,21 - 7,32 (14H, m), 7,48 (1H, s), 7,59 (1H, s).

MS (ESI⁺): 859 [M+23]⁺.

5) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-

hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

[Fórmula 59]



- O composto titulado (12,8 mg, 44%) foi obtido da mesma maneira como aquele na etapa 10 do Exemplo 1, utilizando (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,051 g).

- ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,58 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,48 (1H, dt, J = 12,0, 4,2 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 11,9, 5,7 Hz), 3,78 - 3,83 (4H, m), 4,22 (2H, s), 5,18 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, s).

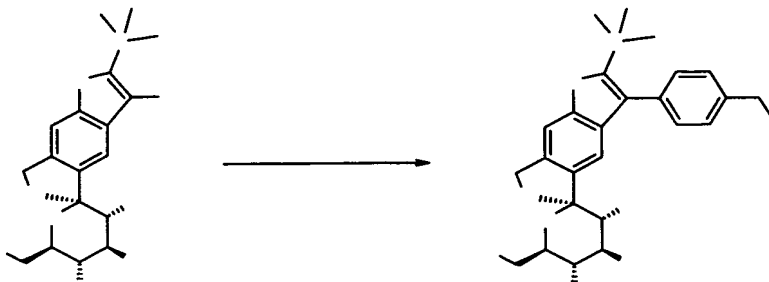
MS (ESI⁺): 477 [M + 1]⁺.

Exemplo 14

- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-(4-etilfenil)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-(4-etilfenil)-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 60]



O composto titulado (94,4 mg, 80%) foi obtido da mesma maneira

ra como aquele na etapa 9 do Exemplo 1, utilizando (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-iodo-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,12 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,76 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 11,0, 1,5 Hz), 3,77 - 3,79 (2H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,05 - 4,15 (3H, m), 4,42 - 4,46 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,82 - 4,92 (3H, m), 5,31 (2H, s), 6,71 (2H, d J = 7,0 Hz), 6,99 - 7,09 (3H, m), 7,18 - 7,28 (19H, m), 7,41 (1H, s), 7,75 (1H, s).

MS (ESI⁺): 861 [M + 1]⁺.

2) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-(4-etilfenil)-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 61]



(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-(4-etilfenil)-3',4',5',6'-tetraidro-2-trimetilsilil-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,094 g, 0,109 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (0,5 mL). Uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio/tetraidrofurano (1,0 M, 0,43 mL) foi adicionado a isto, e em seguida a mistura foi agitada durante 1,5 hora em temperatura ambiente. Cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (84,5 mg, 98%).

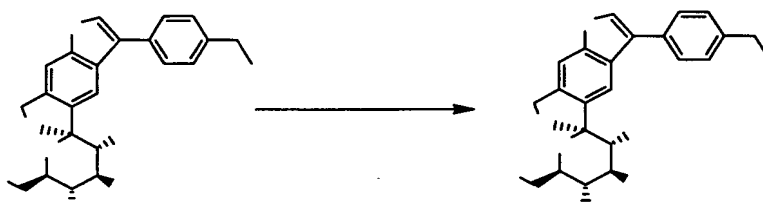
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,74 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,65 (2H, d, J = 9,9 Hz), 3,81 - 3,86 (2H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,10 - 4,18 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,55 - 4,62 (3H, m), 4,87 - 4,92 (3H, m), 5,33 (2H, s), 6,70 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,92 - 7,01 (3H, m), 7,19 -

7,41 (20H, m), 7,76 (2H, s).

MS (ESI⁺): 789 [M + 1]⁺.

3) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-(4-etilfenil)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-

[Fórmula 62]



O composto titulado (19,6 mg, 42%) foi obtido da mesma maneira como aquele na etapa 10 do Exemplo 1, utilizando (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-(4-etilfenil)-3',4',5',6'-tetraidro-espiro [tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran] (0,084 g).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,51 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 11,9, 5,3 Hz), 3,78 - 3,85 (4H, m), 5,24 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,30 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,52 - 7,53 (3H, m), 7,85 (2H, d, J = 3,7 Hz).

MS (ESI⁺): 429 [M + 1]⁺.

Os compostos listados nas Tabelas 2-1 a 2-3 podem ser facilmente produzidos da mesma maneira como descrito no Exemplo 2 ou nos processos de produção, ou fazendo modificações leves a tais métodos que seriam óbvias para uma pessoa versada na técnica.

[Tabela 2-1]

Tabela 2-1

Exemplo 15		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 3,42 - 3,52 (1H, m), 3,62 - 3,72 (1H, m), 3,72 - 3,88 (4H, m) 5,14 - 5,30 (2H, m), 5,45 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 0,9, 3,3 Hz), 7,15 - 7,27 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,40 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 0,9
------------	--	---

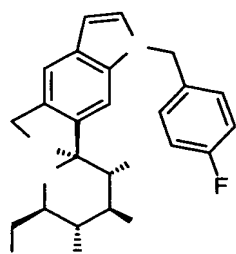
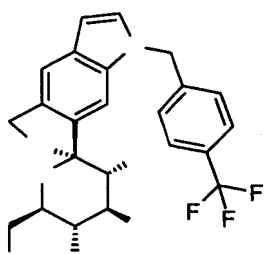
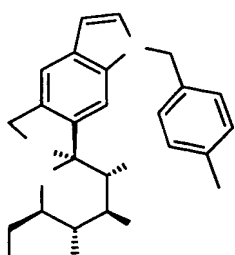
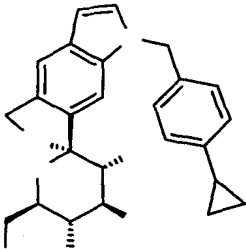
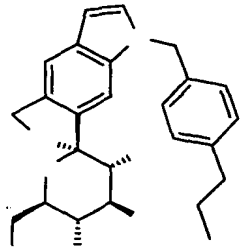
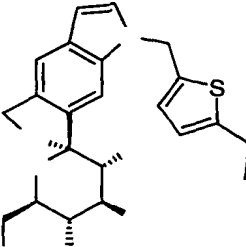
		Hz) MS (ESI ⁺): 482 [M + 1] ⁺
Exemplo 16		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 3,44 - 3,53 (1H, m), 3,62 - 3,72 (1H, m), 3,73 - 3,90 (4H, m) 5,12 - 5,30 (2H, m), 5,39 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 0,8, 3,2 Hz), 6,95 - 7,06 (2H, m), 7,13 - 7,22 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,39 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 0,9 Hz) MS (ESI ⁺): 416 [M + 1] ⁺
Exemplo 17		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 3,42 - 3,52 (1H, m), 3,60 - 3,72 (1H, m), 3,72 - 3,90 (4H, m) 5,15 - 5,32 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 0,8, 3,2 Hz) 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,38 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,4 Hz) MS (ESI ⁺): 466 [M + 1] ⁺
Exemplo 18		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 2,28 (3H, s), 3,44 - 3,57 (1H, m), 3,58 - 3,72 (1H, m), 3,72 - 3,93 (4H, m) 5,12 - 5,32 (2H, m), 5,35 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 3,3 Hz) 7,00 - 7,14 (4H, m), 7,27 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,38 (1H, s), 7,42 (1H, s) MS (ESI ⁺): 412 [M + 1] ⁺

Tabela 2-2

Exemplo 19		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 0,59 - 0,64 (2H, m), 0,88 - 0,94 (2H, m), 1,80 - 1,89 (1H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,62 - 3,68 (1H, m), 3,74 - 3,86 (4H, m), 5,13 - 5,25 (2H, m), 5,33 (2H, s), 6,47 - 6,48 (1H, m), 6,96 - 7,04 (4H, m), 7,26 (1H, d, J = 3,29 Hz), 7,37 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 0,82 Hz) MS (ESI ⁺): 438 [M + 1] ⁺
Exemplo 20		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 0,88 - 0,93 (3H, m), 1,56 - 1,63 (2H, m), 2,51 - 2,56 (2H, m), 3,46 - 3,50 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,74 - 3,86 (4H, m), 5,14 - 5,26 (2H, m), 5,35 (2H, s), 6,47 - 6,48 (1H, d, J = 2,47 Hz), 7,03 - 7,10 (4H, m), 7,26 (1H, d, J = 3,29 Hz), 7,38 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 0,82 Hz) MS (ESI ⁺): 440 [M + 1] ⁺
Exemplo 21		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,69 Hz), 2,74 (2H, q, J = 7,41, 7,69 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 8,51, 9,88 Hz), 3,65 - 3,90 (5H, m), 5,14 - 5,26 (2H, m), 5,46 (2H, s), 6,45 - 6,46 (1H, m), 6,59 - 6,61 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 3,29 Hz), 7,27 (1H, d, J = 3,29 Hz), 7,40 (1H, d, J = 0,82 Hz), 7,46 (1H, s) MS (ESI ⁺): 432 [M + 1] ⁺

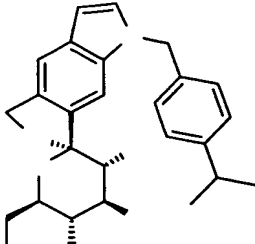
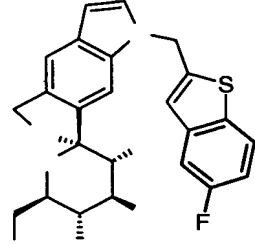
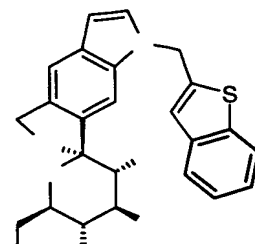
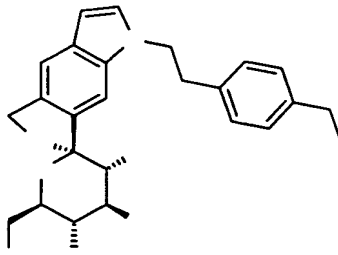
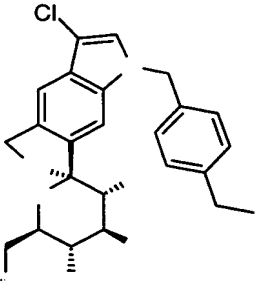
Exemplo 22		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,93 Hz), 2,85 (1H, quin, J = 6,77 Hz), 3,44 - 3,50 (1H, m), 3,62 - 3,69 (1H, m), 3,75 - 3,87 (4H, m), 5,15 - 5,27 (2H, m), 5,37 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 0,82, 3,30 Hz), 7,06 - 7,09 (2H, m), 7,13 - 7,18 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 3,14 Hz), 7,40 - 7,44 (2H, m) MS (ESI ⁺): 440 [M + 1] ⁺
------------	---	--

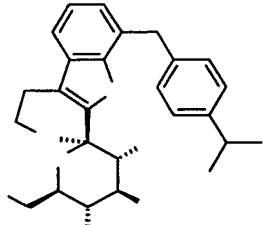
Tabela 2-3

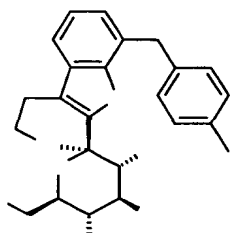
Exemplo 23		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 3,45 - 3,52 (1H, m), 3,62 - 3,69 (1H, m), 3,75 - 3,90 (4H, m), 5,20 - 5,23 (2H, m), 5,71 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 0,82, 3,30 Hz), 6,98 - 7,05 (1H, m), 7,22 - 7,31 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 3,30 Hz), 7,45 - 7,47 (1H, m), 7,51 - 7,59 (2H, m) MS (ESI ⁺): 472 [M + 1] ⁺
Exemplo 24		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 3,47 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 12,1, 5,5 Hz), 3,74 - 3,89 (4H, m), 5,20 (2H, dd, J = 29,8, 11,5 Hz), 5,67 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,23 - 7,31 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 24,2 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 23,2, 7,1 Hz) MS (ESI ⁺): 454 [M + 1] ⁺

Exemplo 25		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 9,9, 8,8 Hz), 3,68 - 3,95 (5H, m), 4,35 - 4,41 (2H, m), 5,21 (2H, dd, J = 24,7, 11,5 Hz), 6,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,98 - 7,09 (5H, m), 7,38 (1H, s), 7,46 (1H, s) MS (ESI ⁺): 440 [M + 1] ⁺
Exemplo 26		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,44 - 3,52 (1H, m), 3,61 - 3,72 (1H, m), 3,74 - 3,88 (4H, m), 5,16 - 5,30 (2H, m), 5,35 (2H, s), 7,06 - 7,18 (4H, m), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,47 (1H, s) MS (ESI ⁺): 460 [M + 1] ⁺

Os compostos listados na Tabela 3 podem ser produzidos facilmente da mesma maneira como descrito no Exemplo 3 ou nos processos de produção, ou fazendo modificações leves a tais métodos que seriam óbvias para uma pessoa versada na técnica.

5 Tabela 3

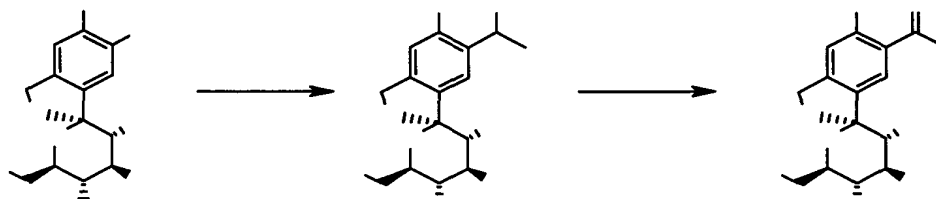
Exemplo 27		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,86 Hz), 2,73 - 2,88 (2H, m), 2,96 - 3,07 (1H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 3,63 - 3,86 (5H, m), 4,11 - 4,23 (4H, m), 7,08 - 7,18 (5H, m), 7,31 - 7,37 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,14 Hz) MS (ESI ⁺): 471 [M + 1] ⁺
------------	---	--

Exemplo 28		¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ: 2,27 (3H, s), 2,73 - 2,80 (1H, m), 2,96 - 3,07 (1H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 3,61 - 3,86 (5H, m), 4,13 - 4,21 (4H, m), 7,02 - 7,11 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,14 Hz), 7,31 - 7,36 (1H, m), 7,56 - 7,59 (1H, m) MS (ESI ⁺): 443 [M + 1] ⁺
------------	---	--

Exemplo 29

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indazol-5(1H,7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

- 1) Síntese de (1S,3'R,4'S,5S,6'R)-6-acetil-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]
- [Fórmula 63]



- Uma solução de (1S,3'R,4'S,5S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-6-formil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (3,6 g, 5,33 mmols) em dietil éter (10,6 mL) e tetraidrofurano (3,5 mL) foi adicionado gota a gota em uma solução de brometo de metilmagnésio em dietil éter (0,5 M, 16,0 mL). A solução reacional foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Sob resfriamento com gelo, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado a isto. A mistura resultante foi extraída com dietil éter. A camada orgânica foi em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter um produto de álcool cru (3,66 g).

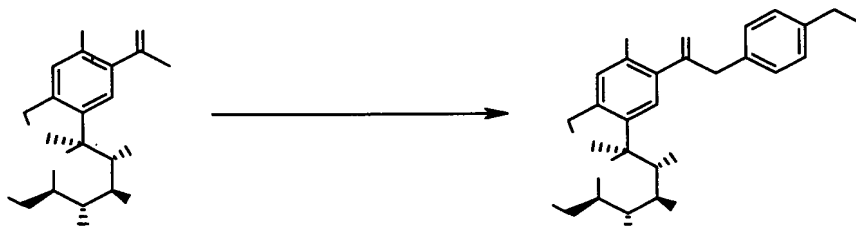
Este produto de álcool cru (3,66 g, 5,29 mmols) foi em seguida dissolvido em diclorometano (66 mL), e pó de peneira molecular de 4 Å (9,2 g) e dióxido de manganês (18,4 g, 211,6 mmols) foram adicionados a isto. A

mistura resultante foi agitada durante 3,5 horas em temperatura ambiente. Depois de filtrar, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (3,25 mg, 89%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,61 (3H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,62 (1H, dd, $J = 11,0, 1,8$ Hz), 3,75 (1H, dd, $J = 11,0, 4,0$ Hz), 3,82 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,88 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,06 (1H, dq, $J = 10,3, 1,8$ Hz), 4,13 (1H, t, $J = 9,3$ Hz), 4,21 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,56 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 4,62 (3H, t, $J = 10,4$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,92 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,80 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 7,07 - 7,33 (5H, m), 7,10 (4H, dt, $J = 14,0, 4,6$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 6,6$ Hz).

MS (ESI $^+$): 711 [$M + 23$] $^+$.

2) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[2-(4-etilfenil)-1-oxoetil]-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]
[Fórmula 64]



(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-acetil-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (1,2 g, 1,74 mmols) e 4-etilbromobenzeno (0,51 g, 2,78 mmols) foram dissolvidos em tolueno (8,7 mL). À solução resultante, foi adicionado fosfato de potássio (1,29 g, 6,09 mmols), acetato de paládio (28,1 mg, 0,12 mmol) e Xantphos (157,2 mg, 0,271 mmol). A mistura foi em seguida agitada durante 2 horas a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução reacional foi em seguida purificada por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:7)), para desse modo obter o composto titulado (0,54 g, 39%).

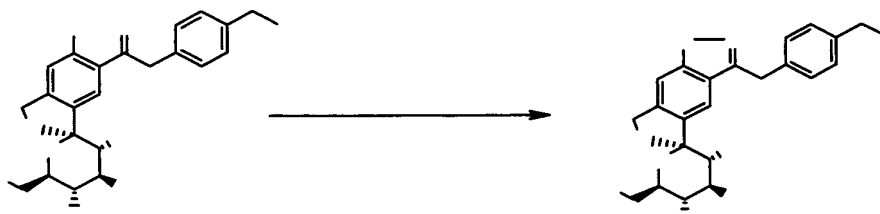
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,55 (2H, q, $J = 7,4$

Hz), 3,62 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,75 (1H, dd, $J = 11,0, 4,0$ Hz), 3,80 - 3,85 (2H, m), 4,04 - 4,10 (3H, m), 4,21 (2H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,54 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,58 - 4,61 (2H, m), 4,87 (2H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,90 (1H, s), 5,15 (2H, s), 6,74 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,08 7,19 (11H, m), 7,75 (1H, d, $J = 6,6$ Hz).

MS (ESI⁺): 810 [M + 18]⁺.

3) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)-metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indazol-5 (1H,7H),2'-[2H]piran]

10 [Fórmula 65]



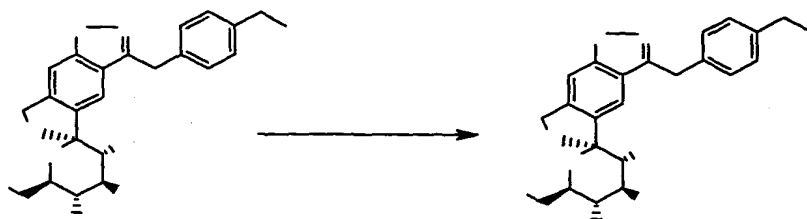
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[2-(4-etilfenil)-1-oxoetil]-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H), 2'-[2H]piran] (0,20 g, 0,252 mmol) e hidrazina (64,3 mg, 2,00 mmols) foram agitados em etileno glicol (0,63 mL) durante 4,5 horas a 165°C. Água foi adicionada a isto, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:3)), para desse modo obter o composto titulado (46,1 g, 53%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,10 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,47 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,80 (1H, dd, $J = 11,2, 3,8$ Hz), 3,84 - 3,93 (3H, m), 4,10 - 4,14 (2H, m), 4,24 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,29 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,63 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,88 - 4,90 (3H, m), 5,20 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 6,61 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,97 - 6,99 (3H, m), 7,05 - 7,33 (21H, m).

MS (ESI⁺): 787 [M + 1]⁺.

4) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indazol-5(1H,7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

[Fórmula 66]



5 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-1-[(4-etilfenil)-metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indazol-5(1H,7H),2'-[2H]piran] (53,3 mg, 0,067 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,25 mL). Pentametilbenzeno (0,15 g, 1,01 mmol) foi adicionado a isto, e em seguida a mistura foi resfriada a -78°C. Uma solução de tricloreto de boro em diclorometano (1,0 M, 0,55 mL) foi adicionada gota a gota a isto. A mistura foi agitada durante 3 horas, e em seguida metanol (5 mL) foi adicionado. A temperatura da mistura foi elevada para temperatura ambiente, e a mistura reacional foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = metanol:diclorometano (1:6)), para desse modo obter o composto titulado (17,8 mg, 61%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,47 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 11,9, 5,7 Hz), 3,76 - 3,83 (4H, m), 4,27 (2H, s), 5,19 (2H, dd, J = 27,6, 13,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (1H, s), 7,57 (1H, s).

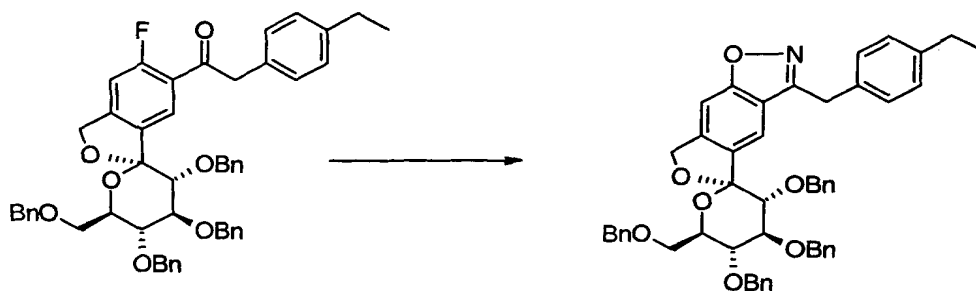
MS (ESI⁺): 427 [M + 1]⁺.

Exemplo 30

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisoxazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

25 1) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisoxazol-5(7H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 67]



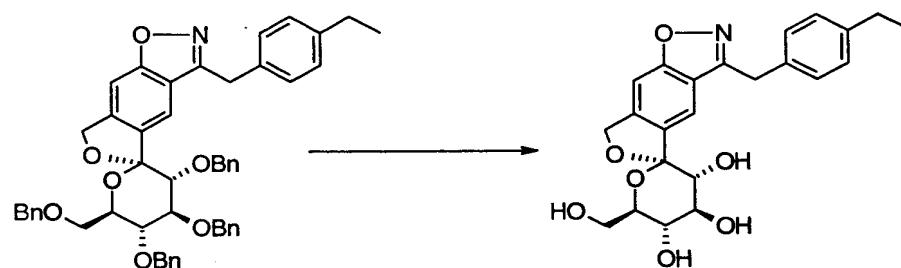
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[2-(4-etilfenil)-1-oxoetil]-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-fluoro-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H), 2'-[2H]piran] (0,25 g, 0,315 mmol) foi dissolvido em piridina (0,6 mL). Cloridrato de hidroxilamina (35,0 mg, 0,504 mmol) foi adicionado a isto, e a mistura foi em seguida agitada durante 2 horas a 115°C. A solução foi resfriada em temperatura ambiente, e em seguida etanol (0,8 mL) e hidróxido de potássio (112,0 mg, 1,98 mmol) foram adicionados a isto. A solução resultante foi agitada durante 1 hora a 78°C. A solução reacional foi purificada por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:6)), para desse modo obter o composto titulado (74,9 mg, 30%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,43 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,60 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,76 (2H, dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz), 3,80 - 3,85 (2H, m), 4,04 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,10 (1H, t, $J = 9,3$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,42 (2H, t, $J = 10,4$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,85 - 4,88 (3H, m), 5,19 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 6,54 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,97 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,02 - 7,09 (2H, m), 7,14 - 7,17 (5H, m), 7,23 - 7,33 (14H, m).

MS (ESI $^+$): 788 [$M + 1$] $^+$.

2) Síntese de (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisoxazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

[Fórmula 68]



(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3'-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisoxazol-5(7H),2'-[2H]piran] (86,9 mg, 0,110 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3,7 mL). Pentametilbenzeno (0,245 g, 1,65 mmol) foi adicionado a isto, e em seguida esta solução foi resfriada a -78°C. Uma solução de tricloreto de boro em diclorometano (1,0 M, 0,55 mL) foi adicionada gota a gota a isto. A mistura resultante foi agitada durante 2 horas, e em seguida metanol (2,5 mL) foi adicionado a isto. A temperatura da mistura foi elevada para temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = metanol:diclorometano (1:12)), para desse modo obter o composto titulado (23,0 mg, 48%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,44 - 3,49 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J = 12,1, 5,5 Hz), 3,74 - 3,82 (4H, m), 4,29 (2H, s), 5,18 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,24 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, s), 7,59 (1H, s).

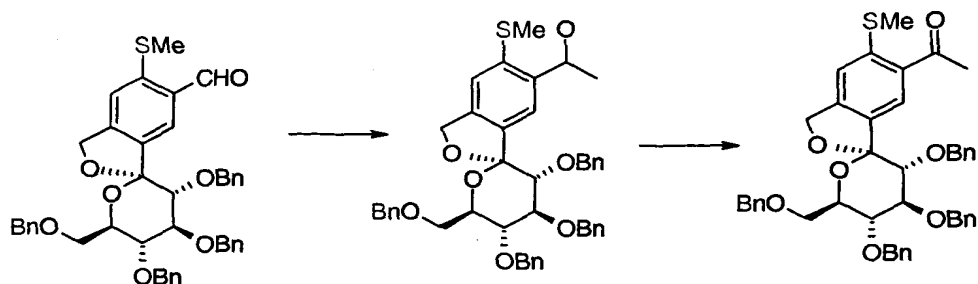
MS (ESI⁺): 428 [M + 1]⁺.

Exemplo 31

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3'-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisotiazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-acetil-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 69]



Uma solução de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-6-formil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H), 2'-[2H]piran] (0,25 g, 0,355 mmol) em dietil éter (0,7 mL) e tetraidrofurano (0,3 mL) foi adicionada gota a gota em uma solução de brometo de metilmagnésio em dietil éter (0,5 M, 1,08 mL). A mistura reacional foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. Sob resfriamento com gelo, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter um produto de álcool cru (0,27 g).

Este produto de álcool cru (3,66 g, 5,29 mmols) foi em seguida dissolvido em diclorometano (4,5 mL), e pó de peneira molecular de 4 Å (0,15 g) e dióxido de manganês (1,20 g, 13,8 mmols) foram adicionados a isto. A mistura resultante foi agitada durante 2,5 horas em temperatura ambiente. Depois de filtrar, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:4,5)), para desse modo obter o composto titulado (165,5 mg, 64%).

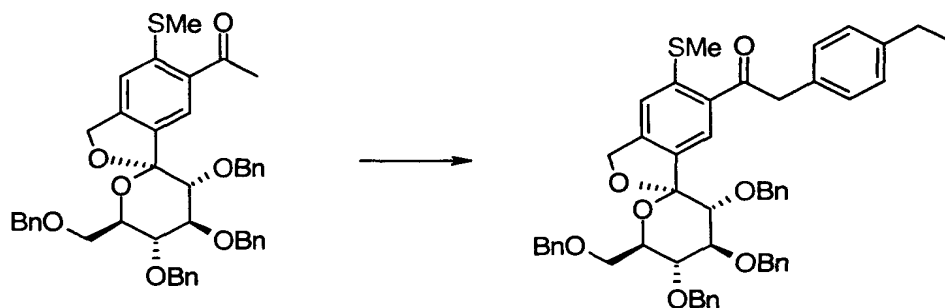
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,43 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,62 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,78 (1H, dd, $J = 11,0, 3,7$ Hz), 3,84 (2H, t, $J = 10,4$ Hz), 4,05 - 4,17 (2H, m), 4,28 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,54 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,63 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,94 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,75 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,01 - 7,10 (3H, m), 7,15 - 7,19 (3H, m), 7,24 - 7,33 (4H, m), 7,44 (1H, s).

MS (ESI $^+$): 717 [$M + 1$] $^+$.

2) Síntese de (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[2-(4-etilfenil)-1-oxoetil]-

3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 70]



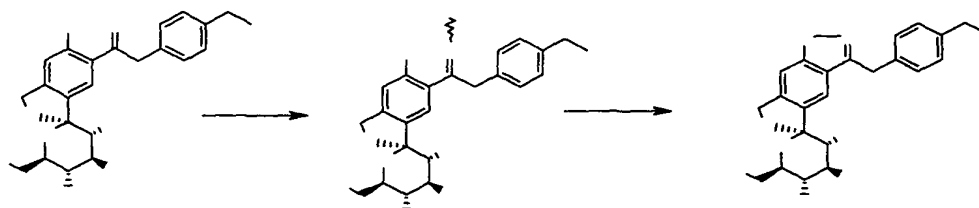
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-acetil-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),2'-[2H]piran] (0,165 g, 0,230 mmol) e 4-etilbromobenzeno (68,3 mg, 0,369 mmol) foram dissolvidos em tolueno (1,1 mL). À solução resultante, foram adicionados fosfato de potássio (0,177 g, 0,807 mmol), acetato de paládio (3,8 mg, 0,016 mmol) e Xantphos (20,8 mg, 0,036 mmol). A mistura foi em seguida agitada durante 2 horas a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi em seguida purificada por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:4)), para desse modo obter o composto titulado (61,3 mg, 32%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,11 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,48 (2H, q, J = 22,7 Hz), 3,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,79 - 3,83 (2H, m), 3,87 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,92 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,11 - 4,16 (4H, m), 4,48 (2H, dd, J = 11,7, 4,0 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,66 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,90 - 4,93 (3H, m), 5,18 - 5,19 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,03 - 7,23 (11H, m), 7,31 - 7,34 (13H, m), 7,66 (1H, s).

MS (ESI⁺): 821 [M + 1]⁺.

3) Síntese de (3'R,4'S,5'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)-metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzotiazol-5(7H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 71]



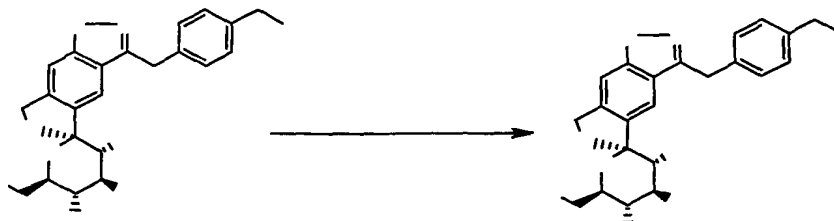
(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[2-(4-etilfenil)-1-oxoetil]-3',4',5'-tris-benzi-
lóxi-6'-benziloximatil-5-metiltio-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[isobenzofuro-1(3H),
2'-[2H]piran] (0,060 g, 0,073 mmol) foi dissolvido em piridina (0,15 mL). Clo-
5 ridrato de hidroxilamina (9,0 mg, 0,124 mmol) foi adicionado a isto, e a mistu-
ra foi em seguida agitada durante 2 horas a 115°C. A mistura reacional foi
lavada com 1 N de ácido clorídrico, e a mistura resultante foi extraída com
diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada sob pressão
reduzida, para desse modo obter um produto de oxima cru. A este produto
10 de oxima cru foi adicionado anidrido acético (0,030 mL, 0,31 mmol), e a so-
lução resultante foi agitada durante 18 horas a 115°C. A solução foi resfriada
em temperatura ambiente, e em seguida cloreto de hidrogênio de sódio a-
quoso saturado foi adicionado a isto. A mistura resultante foi extraída com
diclorometano. A camada orgânica foi em seguida concentrada sob pressão
15 reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna
flash em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-
hexano (1:5)), para desse modo obter o composto titulado (6,7 mg, 11%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,44 (2H, q, J = 7,7
Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 11,0, 3,7 Hz), 3,84 - 3,92 (3H,
20 m), 4,11 - 4,16 (2H, m), 4,33 - 4,47 (4H, m), 4,57 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,65
(1H, d, J = 10,6 Hz), 4,90 - 4,91 (3H, m), 5,27 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 7,0
Hz), 6,95 (4H, dd, J = 15,6, 7,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 - 7,33
(18H, m), 7,73 (1H, s).

MS (ESI⁺): 804 [M + 1]⁺.

25 4) Síntese de (3'R,4'S,5'S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroxi-
matil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzoisotiazol-5(7H),2'-[2H]piran]-
3',4',5'-triol

[Fórmula 72]



(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-3-[(4-etilfenil)-metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]benzotiazol-5(7H),2'-[2H] piran] (6,7 mg, 0,013 mmol) foi dissolvido em diclorometano (0,45 mL). À
 5 solução resultante, foi adicionado pentametilbenzeno (30,2 mg, 0,204 mmol), e em seguida a mistura foi resfriada a -78°C. Uma solução de tricloreto de boro em diclorometano (1,0 M, 0,11 mL) foi adicionada gota a gota a isto. A mistura foi agitada durante 2 horas, e em seguida metanol (0,3 mL) foi adicionado a isto. A temperatura da mistura foi elevada para temperatura ambi-
 10 ente. A mistura reacional foi em seguida concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = metanol:diclorometano (1:12)), para desse modo obter o composto titulado (2,0 mg, 33%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,58 (2H, q, J = 7,6
 15 Hz), 3,51 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 11,7, 5,5 Hz), 3,77 - 3,88 (4H, m), 4,45 (2H, s), 5,21 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,91 (1H, s), 8,06 (1H, s).

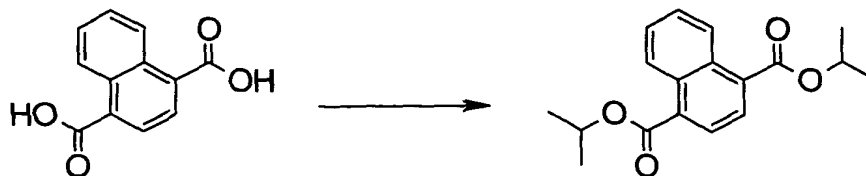
MS (ESI⁺): 444 [M + 1]⁺.

Exemplo 32

20 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro [benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de diisopropil éster de ácido naftalina-1,4-dicarboxílico

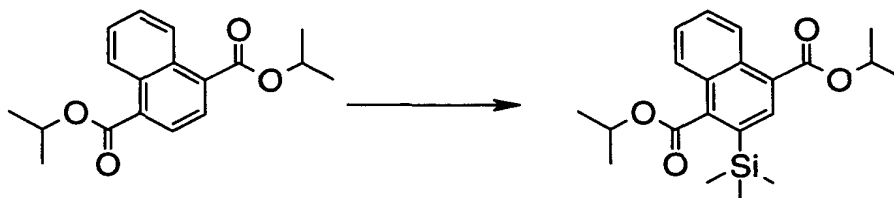
[Fórmula 73]



Sob uma corrente de nitrogênio, ácido sulfúrico (8 mL) foi adicionado gota a gota durante 3 horas em uma solução de ácido naftalina-1,4-dicarboxílico (1,107 g, 5,12 mmols) em 2-propanol (60 mL), ao mesmo tempo que aquecendo em refluxo. A solução resultante foi resfriada em temperatura ambiente, e em seguida carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto. A mistura foi em seguida agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente. A mistura resultante foi extraída duas vezes com diclorometano. Depois de secar a camada orgânica em sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (15:85)), para desse modo obter o composto titulado (588 mg, 38%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (12H, d, $J = 6,31$ Hz), 5,35 5,43 (2H, m), 7,60 - 7,65 (2H, m), 8,03 (2H, s), 8,77 - 8,81 (2H, m).

2) Síntese de diisopropil éster de ácido 2-trimetilsilanil-naftalina-1,4-dicarboxílico
[Fórmula 74]



Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de tetrametilpiperidina (0,39 mL, 2,311 mmols) em THF (1,8 mL), foi adicionada uma solução de n-butilítio em n-hexano (2,67 M, 0,87 mL, 2,323 mmols) sob resfriamento com gelo, e a solução resultante foi agitada durante 10 minutos à mesma temperatura. A solução foi resfriada a -78°C , e em seguida clorotrimetilsilano (2,47 mL, 19,325 mmols) e uma solução de diisopropil éster de ácido naftalina-1,4-dicarboxílico (0,58 g, 1,931 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada a isto. A temperatura da solução foi elevada durante 1 hora em temperatura ambiente, e em seguida à solução foi adicionado cloreto de amônio aquoso saturado para interromper a reação. A mistura resultante foi extraída

duas vezes com diclorometano. Depois de secar a camada orgânica em sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:9)), para desse modo obter o composto titulado (246 mg, 34%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,40 (9H, s), 1,45 - 1,50 (12H, m), 5,34 - 5,46 (2H, m), 7,51 - 7,63 (2H, m), 7,87 - 7,90 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,76 - 8,79 (1H, m)

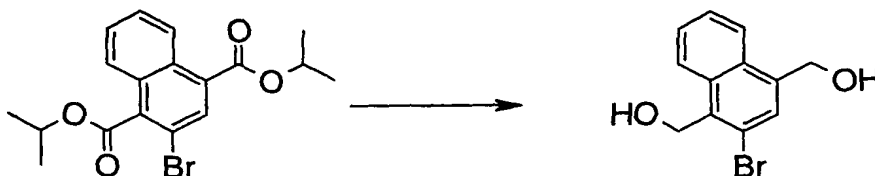
3) Síntese de diisopropil éster de ácido 2-bromo-naftalina-1,4-dicarboxílico
[Fórmula 75]



Sob uma corrente de nitrogênio, uma mistura de diisopropil éster de ácido 2-trimetilsilanil-naftalina-1,4-dicarboxílico de diisopropila (0,25 g, 0,671 mmol), N-bromossuccinimida (179 mg, 1,006 mmol) e acetonitrilo (12,5 mL) foi agitada durante 30 minutos a 150°C sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:9)), para desse modo obter o composto titulado (209 mg, 82%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,44 - 1,49 (12H, m), 5,32 - 5,54 (2H, m), 7,56 - 7,67 (2H, m), 7,74 - 7,78 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,42 - 8,87 (1H, m).

4) Síntese de (2-bromo-4-hidroxi-1-naftil)-metanol
[Fórmula 76]

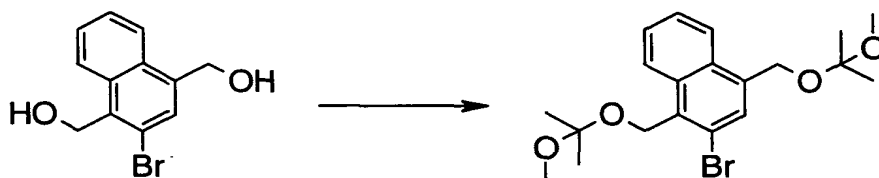


Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de diisopropil éster de ácido 2-bromo-naftalina-1,4-dicarboxílico (191,5 mg, 0,505 mmol) em diclorometano (1,9 mL) foi adicionada uma solução de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (1,04 M, 4,9 mL, 5,096 mmols) a -78°C. A temperatura da mistura resultante foi elevada durante 2 horas a 0°C, e em seguida à solução foi adicionado cloreto de amônio aquoso saturado para interromper a reação. A mistura resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila. Depois de secar a camada orgânica em sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:1)), para desse modo obter o composto titulado (124 mg, 87%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 5,05 (2H, d, $J = 1,10$ Hz), 5,24 (2H, s), 7,53 - 7,62 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,04 - 8,07 (1H, m), 8,28 - 8,32 (1H, m).

5) Síntese de 2-bromo-1,4-bis-[(1-metóxi-1-metiletóxi)metil]-naftalina

[Fórmula 77]



Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de (2-bromo-4-hidroxi-1-naftalen-1-il)-metanol (124 mg, 0,464 mmol) e p-toluenossulfonato de piridínio (3 mg, 0,012 mmol) em THF (5 mL), foi adicionado 2-metoxipropeno (0,134 mL, 1,399 mmol) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora. Carbonato de potássio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada (sulfato de magnésio anidro). O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (191 mg, 100%).

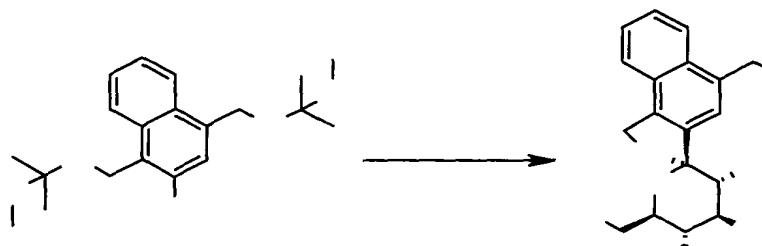
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,51 (6H, s), 1,52 (6H, s), 3,27 (3H, s), 3,38

(3H, s), 4,92 (2H, d, $J = 0,82$ Hz), 5,11 (2H, s), 7,51 - 7,59 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,94 - 7,97 (1H, m), 8,20 - 8,23 (1H, m).

6) Síntese de (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3

5 (1H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 78]

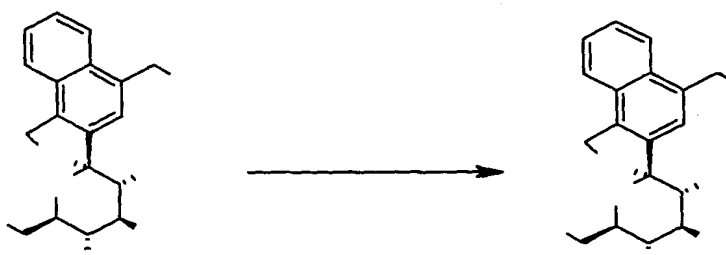


Sob uma corrente de nitrogênio, uma solução de 2-bromo-1,4-bis-[(1-metóxi-1-metiletóxi)metil]-naftalina (191 mg, 0,464 mmol) em THF (2 mL) foi resfriada a -78°C , e uma solução de n-butillítio em n-hexano (2,67 M, 0,21 mL, 0,561 mmol) foi adicionada gota a gota a isto. A mistura reacional foi agitada durante 10 minutos à mesma temperatura. Uma solução (1 mL) de 3,4,5-tris-benzilóxi-6-(benziloximatil)-tetraidro-pirano-2-ona (0,35 g, 0,65 mmol) em THF foi adicionada gota a gota à solução a -78°C . A mistura resultante foi agitada durante 2 horas à mesma temperatura, e em seguida cloreto de amônio aquoso saturado (3 mL) e água (1 mL) foram adicionados a isto para interromper a reação. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (40 mL) e em seguida secada em sulfato de sódio. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionados THF (1 mL), metanol (1 mL) e ácido p-toluenossulfônico (18 mg, 0,095 mmol), e a solução resultante foi aquecida em refluxo durante 2 horas. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (3:7)), para desse modo obter o composto titulado (183 mg, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,66 (1H, d, $J = 9,33$ Hz), 3,80 - 4,25 (6H, m),

4,43 - 4,67 (4H, m), 4,90 - 5,07 (5H, m), 5,57 (2H, s), 6,65 (2H, d, J = 6,86 Hz), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,01 7,06 (1H, m), 7,20 - 7,34 (16H, m), 7,59 - 7,70 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 9,33 Hz).

- 7) Síntese de (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-clorometil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H), 2'-[2H]piran]
[Fórmula 79]

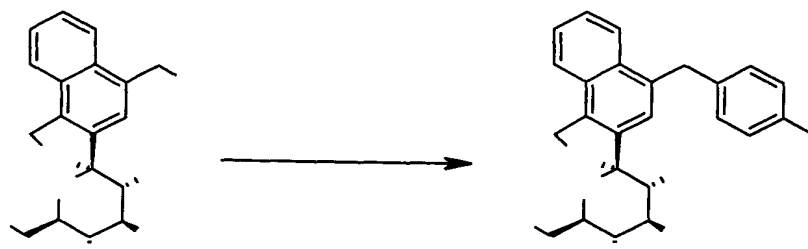


- Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de (3S,3'R, 4'S, 5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran] (183 mg, 0,258 mmol) em diclorometano (3 mL), foram adicionados trifenilfosfina (0,34 g, 1,296 mmol) e tetracloreto de carbono (0,12 mL, 1,244 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi em seguida agitada durante 1,5 hora à mesma temperatura. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:3)), para desse modo obter o composto titulado (156 mg, 83%).

- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,66 (1H, dd, J = 1,65, 10,98 Hz), 3,80 - 3,99 (3H, m), 4,12 - 4,24 (3H, m), 4,46 - 4,68 (4H, m), 4,90 - 5,06 (5H, m), 5,56 (2H, dd, J = 13,17, 15,37 Hz), 6,64 - 6,67 (2H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 7,02 - 7,07 (1H, m), 7,20 - 7,37 (16H, m), 7,58 - 7,70 (3H, m), 8,19 - 8,22 (1H, m).

- 8) Síntese de (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran]

[Fórmula 80]

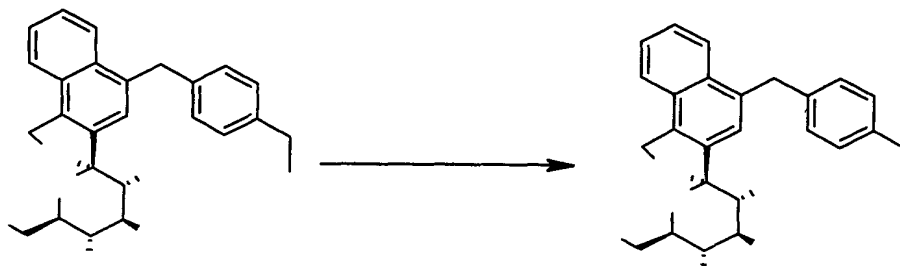


Sob uma corrente de nitrogênio, uma mistura de (3S,3'R,4'S, 5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-clorometil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran] (81 mg, 0,111 mmol), ácido 4-
 5 etilfenilborônico (33 mg, 0,22 mmol), carbonato de sódio (35 mg, 0,330 mmol), tetracis trifenilfosfina paládio(0) (6 mg, 0,005 mmol), brometo de tetrabutilamônio (7 mg, 0,022 mmol), N,N-dimetilformamida (0,51 mL) e água (27 μ L) foi agitada durante 20 minutos a 140°C sob irradiação de microondas. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna *flash* em
 10 sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:4)), para desse modo obter o composto titulado (61 mg, 69%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,55$ Hz), 2,56 (2H, q, $J = 7,55$ Hz), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,81 - 4,23 (6H, m), 4,41 - 4,68 (6H, m), 4,89 - 4,97 (3H, m), 5,58 (2H, dd, $J = 12,63, 18,66$ Hz), 6,65 (2H, d, $J = 7,14$ Hz), 6,91 -
 15 7,09 (7H, m), 7,20 - 7,33 (16H, m), 7,50 - 7,56 (2H, m), 7,66 - 7,69 (1H, m), 8,05 - 8,08 (1H, m).

9) Síntese de (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran]-3',4', 5'-triol

20 [Fórmula 81]



Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de (3S,3'R,4'S, 5'S,6'R)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6'-benziloximatil-5-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'- tetraidro-espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran] (61 mg, 0,077 mmol) e pentametilbenzeno (113 mg, 0,762 mmol) em diclorometano (4,2 mL) foi
 5 adicionada uma solução de tricloreto de boro em diclorometano (1,0 M, 0,38 mL, 0,38 mmol) a -78°C, e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas à mesma temperatura. Metanol (4,2 mL) foi adicionado a isto, e em seguida a temperatura da solução foi elevada para temperatura ambiente. Carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto, e a mistura
 10 resultante foi extraída com acetato de etila. Depois de secar (carbonato de potássio anidro), o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel (solução em desenvolvimento = diclorometano:metanol (9:1)), para desse modo obter o composto titulado (25 mg, 76%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 1,18 (3H, t, $J = 7,69$ Hz), 2,57 (2H, q, $J = 7,69$ Hz), 3,47 - 3,53 (1H, m), 3,66 - 3,93 (5H, m), 4,44 (2H, s), 5,48 - 5,58 (2H, m), 7,07 (4H, dd, $J = 8,23, 14,27$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,44 - 7,53 (2H, m), 7,70 - 7,73 (1H, m), 8,05 - 8,08 (1H, m).

MS (ESI^+): 436 $[\text{M} + 1]^+$.

20 Tempo de retenção de HPLC: 12,5 minutos

< Condições Medida de HPLC >

Coluna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μm

Fase móvel: Eluída sob gradiente de 0,1% de TFA/MeCN (5%) + 0,1% de TFA/ H_2O (95%) para 0,1% de TFA/MeCN (100%) durante 20 minutos, e em
 25 seguida sob as mesmas condições (0,1% de TFA/MeCN (100%)) durante 5 minutos.

Taxa de fluxo: 1,5 mL/minuto

Temperatura de coluna: Temperatura ambiente

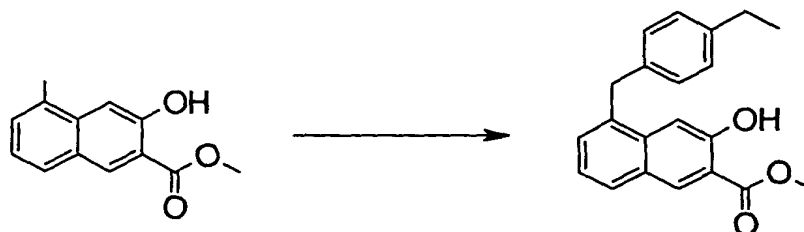
Condições de detecção: Plotagem total em todos os comprimentos de onda
 30 de 230 a 400 nm

Exemplo 33

(3'R,4'S,5'S,6'R,8S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,g]naftaleno-8(6H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

1) Síntese de 5-[(4-etilfenil)metil]-3-hidróxi-2-naftoato de metila

5 [Fórmula 82]

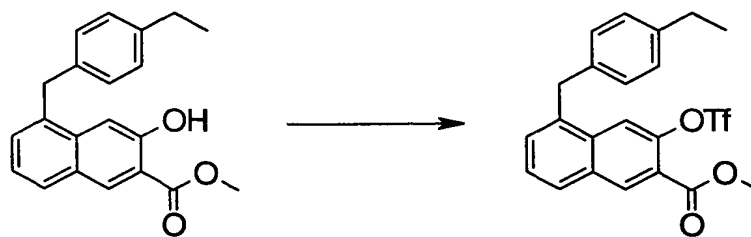


Sob uma corrente de nitrogênio, o composto conhecido, 3-hidróxi-5-trifluorometanossulfonilóxi-2-naftoato de metila (Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21, 757.; 82,3 mg, 0,23 mmol), dicloreto de difenilfosfina ferroceno paládio (17,3 mg, 0,021 mmol), 2-[(4-etilfenil)metil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborano (57,8 mg, 0,24 mmol) e carbonato de cézio (228,6 mg, 0,70 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (2,0 mL). Água (0,2 mL) foi adicionada a isto, e em seguida a mistura foi agitada durante 30 minutos a 100°C em um mecanismo de microondas. Água foi adicionada a isto, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 1 N de ácido clorídrico e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:20)), para desse modo obter o composto titulado (55,8 mg, 74%).

20 ^1H -RMN (DMSO) δ : 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,53 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,32 (3H, s), 4,28 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,40 - 7,45 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,48 (1H, s), 10,22 (1H, s).

25 2) Síntese de 5-[(4-etilfenil)metil]-3-trifluorometanossulfonilóxi-2-naftoato de metila

[Fórmula 83]

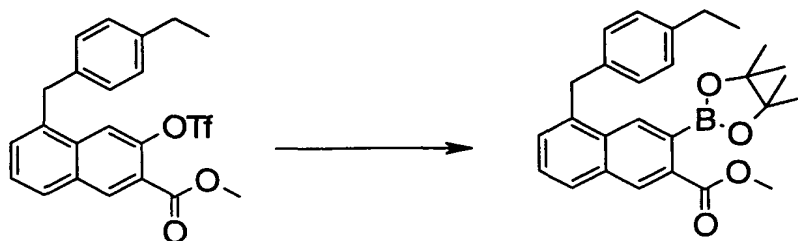


Sob uma corrente de nitrogênio, 5-[(4-etilfenil)metil]-3-hidróxi-2-naftoato de metila (680,1 mg, 2,12 mmols) foi dissolvido em diclorometano (12,0 mL). A esta solução foram em seguida adicionados piridina (0,35 mL, 4,24 mmols) e anidrido de ácido trifluorometanóico (0,43 mL, 2,54 mmols) a 0°C. A solução resultante foi agitada durante 17 horas, ao mesmo tempo que a temperatura foi permitida espontaneamente subir, e em seguida 1 N de ácido clorídrico foi adicionado a isto. A mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:20)), para desse modo obter o composto titulado (791,1 mg, 82%).

¹H-RMN (DMSO) δ : 1,11 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,52 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,92 (3H, s), 4,43 (2H, s), 7,08 - 7,13 (4H, m), 7,70 - 7,74 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,15 - 8,18 (1H, m), 8,80 (1H, s).

3) Síntese de 5-[(4-etilfenil)metil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaboran-2-il)-2-naftoato de metila

20 [Fórmula 84]

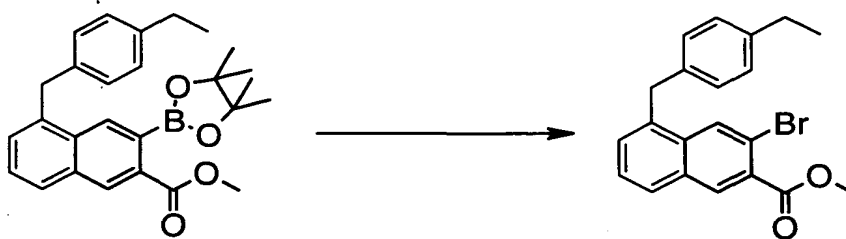


Sob uma corrente de nitrogênio, 5-[(4-etilfenil)metil]-3-trifluoro-

metanossulfonilóxi-2-naftoato de metila (791,1 mg, 1,75 mmol), dicloreto de difenilfosfino ferroceno paládio (42,7 mg, 0,052 mmol) e trietilamina (0,73 mL, 5,25 mmols), foram dissolvidos em dioxano (15,0 mL). À solução resultante, foi adicionado 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborano (0,76 mL, 5,25 mmols), e em seguida esta mistura foi agitada durante 3 horas a 100°C. A mistura reacional foi passada por sílica gel, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:10)), para desse modo obter o composto titulado (594,5 mg, 79%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,42 (12H, s), 2,61 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,96 (3H, s), 4,43 (2H, s), 7,10 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,18 (1H, s), 8,49 (1H, s).

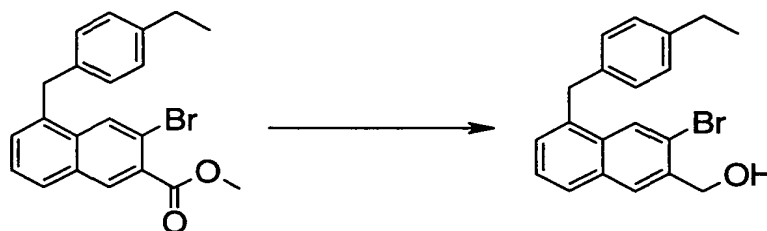
4) Síntese de 3-bromo-5-[(4-etilfenil)metil]-2-naftoato de metila [Fórmula 85]



Sob uma corrente de nitrogênio, 5-[(4-etilfenil)metil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaboran-2-il)-2-naftoato de metila (594,5 mg, 1,38 mmol) foi dissolvido em metanol (15,0 mL). À solução resultante, foram adicionados brometo cúprico (926,1 mg, 4,14 mmols) e água (15,0 mL), e em seguida esta mistura foi aquecida em refluxo durante 18 horas a 90°C. A solução reacional foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:10)), para desse modo obter o composto titulado (420,6 mg, 79%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,62 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 3,98 (3H, s), 4,37 (2H, s), 7,09 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,35 (1H, s).

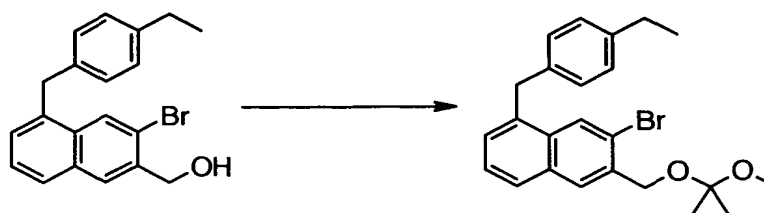
5 5) Síntese de [3-bromo-5-[(4-etilfenil)metil]-naftalen-2-il]-metanol
[Fórmula 86]



Sob uma corrente de nitrogênio, metila 3-bromo-5-[(4-etilfenil)metil]-2-naftoato (334,1 mg, 0,87 mmol) foi dissolvido em dietil éter (10,0 mL). À mistura resultante, foi adicionado hidreto de alumínio de lítio (39,7 mg, 1,04 mmol) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. Água foi adicionada a isto, e a mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (305,8 mg, 89%).

^1H -RMN (DMSO) δ : 1,13 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,53 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 4,36 (2H, s), 4,62 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 5,55 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,09 - 7,13 (4H, m), 7,39 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (1H, s), 8,23 (1H, s).

20 6) Síntese de 7-bromo-1-[(4-etilfenil)metil]-6-[(1-metóxi-1-metiletóxi)metil]-naftalina
[Fórmula 87]

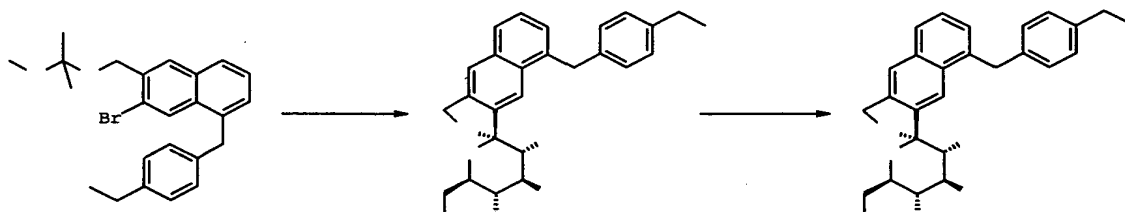


Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de [3-bromo-5-[(4-etilfenil)metil]-naftalen-2-il]-metanol (326,2 mg, 0,92 mmol) e p-toluenosulfonato de piridínio (4,6 mg, 0,02 mmol) em THF (3,0 mL) foi adicionado 2-metoxipropeno (0,44 mL, 4,6 mmols) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada à mesma temperatura durante 1,5 hora. Carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado foi adicionado a isto. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro e em seguida concentrada sob pressão reduzida, para desse modo obter o composto titulado (393,2 mg, 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,17 (6H, s), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,49 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,88 (2H, brs), 7,10 - 7,12 (4H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,6, 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,93 (1H, s), 8,24 (1H, s).

7) Síntese de (3'R,4'S,5'S,6'R,8S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,g]naftaleno-8(6H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol

[Fórmula 88]



Sob uma corrente de nitrogênio, a uma solução de 7-bromo-1-[(4-etilfenil)metil]-6-[(1-metóxi-1-metiletóxi)metil]-naftalina (136,5 mg, 0,32 mmol) em tolueno (2,0 mL) foi adicionada uma solução de s-butilítio em n-hexano/ciclohexano (0,99 M, 0,39 mL, 0,38 mmol) sob resfriamento com gelo, e a mistura resultante foi agitada durante 15 minutos. A solução reacional foi adicionada gota a gota em uma solução de 3,4,5-tris-benzilóxi-6-(benziloximatil)-tetraidro-pirano-2-ona (227,0 mg, 0,42 mmol) em tolueno (2,0 mL) que foi resfriado a 78°C. A mistura resultante foi agitada durante 2,5 horas, e em seguida cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado a isto. A mistura

resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante foram adicionados THF (3,0 mL), metanol (3,0 mL) e ácido p-toluenossulfônico (18,0 mg, 0,10 mmol), e a solução resultante foi aquecida em refluxo durante 3 horas. O solvente foi em seguida removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = acetato de etila : n-hexano (1:10)), para desse modo obter um produto cru (3'R,4'S,5'S,6'R,8S)-3',4',5'-tris-benzilóxi-6-benziloximatil-1-[(4-etilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,g]naftaleno-8(6H),2'-[2H]piran] (175,6 mg). Este produto cru (40,6 mg) foi em seguida dissolvido em diclorometano (1,0 mL). Pentametilbenzeno (117,6 mg, 0,79 mmol) foi adicionado a isto, e em seguida esta solução foi resfriada a -78°C. Tricloreto de boro (solução de 1,0 M de diclorometano, 0,25 mL, 0,25 mmol) foi adicionado gota a gota a isto. A solução foi agitada durante 3 horas, e em seguida metanol (1,0 mL) foi adicionado a isto para interromper a reação. A temperatura da mistura foi elevada para temperatura ambiente, e a mistura reacional foi em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna *flash* em sílica gel (solução em desenvolvimento = metanol:diclorometano (1:10)), para desse modo obter o composto titulado (3,3 mg, 15%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 8,6, 9,9 Hz), 3,61 - 3,70 (1H, m), 3,77 - 3,93 (4H, m), 4,44 (2H, s), 5,25 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,32 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 6,9, 8,3 Hz), 7,75 - 7,77 (2H, m), 8,13 (1H, s).

MS (ESI⁺): 437 [M + 1]⁺.

Tempo de retenção de HPLC: 18,7 minutos

< Condições Medida de HPLC >

30 Coluna: YMC-Pack ODS-A 6,0 x 150 mm, 5 μm

Fase móvel: Eluída sob gradiente de 10 mM de AcONH₄/MeOH (5%) + 10 mM de AcONH₄/H₂O (95%) para 10 mM de AcONH₄/MeOH (100%) durante

20 minutos, e em seguida sob as mesmas condições (10 mM de AcO-NH₄/MeOH (100%)) durante 5 minutos.

Taxa de fluxo: 1,5 mL/minuto

Temperatura de coluna: Temperatura ambiente

- 5 Condições de detecção: Plotagem total em todos os comprimentos de onda de 230 a 400 nm

Exemplo Teste 1

Avaliação da atividade inibidora contra captação de metil- α -D-glicopiranosídeo de co-transportador de Na⁺-glicose humano (SGLT1 e SGLT2)

- 10 1) Construção de vetor de expressão de SGLT1 humano

cDNA de SGLT1 humano foi amplificado por PCR com uma biblioteca de cDNA derivada de intestino delgado humano (Clontech) como um padrão, iniciadores de DNA sintéticos e KOD+ DNA Polimerase (Toyobo Co., Ltd., Japan). O cDNA amplificado foi inserido em vetor de pcRll-Topo utilizando-se um *kit*-Topo TA Cloning Dual Promoter (Invitrogen). As células competentes *E. Coli* (Invitrogen, TOP10) foram transformadas com o vetor de plasmídeo, cultivadas em meio de LB contendo ampicilina (50 mg/L) para cultivar clones resistentes à ampicilina. O vetor de plasmídeo contendo cDNA de SGLT1 humano foi purificado a partir do clone de uma maneira padrão (veja Maniatis e outro, Molecular Cloning). Os sítios de reconhecimento de enzima de restrição adicionados ao cDNA de SGLT1 humano (*Eco RI* na extremidade 5', *Hind III* na extremidade 3') foram amplificados por PCR com o vetor de plasmídeo como um padrão, iniciadores de DNA sintéticos contendo um sítio de reconhecimento de enzima de restrição adicional, e KOD+ DNA Polimerase. Este cDNA amplificado foi digerido com o *Eco RI* e *Hind III* e ligado no vetor de expressão pcDNA3.1 (-) (Invitrogen) digerido com *Eco RI* e *Hind III* por um *kit* Rapid DNA Ligation (Roche Diagnostics). As células competentes *E. Coli* (Invitrogen, DH5 α) foram transformadas com o vetor de expressão ligado e cultivado em meio de LB contendo ampicilina. vetor de expressão de SGLT1 humano foi purificado a partir do clone resistente à ampicilina de uma maneira padrão.

2) Construção de vetor de expressão de SGLT2 humano

cDNA de SGLT2 humano foi amplificado por PCR com uma biblioteca de cDNA derivada de rim humano (Clontech) como um modelo, iniciadores de DNA sintéticos e KOD+ DNA Polimerase. O cDNA amplificado
5 foi inserido em vetor de pcRII-Topo utilizando-se um *kit* Topo TA Cloning Dual Promoter. As células competentes *E. Coli* (TPO10) foram transformadas com o vetor de plasmídeo, cultivado em meio de LB contendo ampicilina (50 mg/L) para cultivar clones resistentes à ampicilina. O vetor de plasmídeo que contém cDNA de SGLT2 humano foi purificado a partir do clone de uma
10 maneira padrão. Os sítios de reconhecimento de enzima de restrição adicionados ao cDNA de SGLT2 humano (*Xho I* na extremidade 5', *Hind III* na extremidade 3') foram amplificados por PCR com o vetor de plasmídeo como um modelo, iniciadores de DNA sintéticos que contêm um sítio de reconhecimento de enzima de restrição adicional e KOD+ DNA Polimerase. Este
15 cDNA amplificado foi digerido com *Xho I* e *Hind III*, e ligado em vetor de expressão pcDNA3.1 (-) digerido com *Xho I* e *Hind III* utilizando-se um *kit* Rapid DNA Ligation. As células competentes *E. Coli* (DH5 α) foram transformadas com o vetor de expressão ligado e cultivado em meio de LB contendo ampicilina. O vetor de expressão de SGLT2 humano foi purificado a partir do
20 clone resistente à ampicilina de uma maneira padrão.

3) Estabelecimento de linhagens celulares que expressam estavelmente SGLT1 humano ou SGLT2 humano

O vetor de expressão de SGLT1 humano ou o vetor de expressão de SGLT2 humano foi digerido com a enzima de restrição Pvu I e transfectado em células CHO-K1 com FuGENE (Roche Diagnostics). Depois da
25 transfecção, as células foram cultivadas a 37°C na presença de 5% de CO₂ durante cerca de 3 semanas em meio de DMEM (Gibco) contendo penicilina (50 U/mL, SIGMA), estreptomicina (50 mg/L, SIGMA), geneticina (200 mg/L, Nacalai Tesque, Inc., Japan) e 20% de soro bovino fetal para obter clones
30 resistentes à geneticina. Entre estes clones, clones que expressam estavelmente SGLT1 humano ou SGLT2 humano foram selecionados pela avaliação da atividade de captação dependente de sódio de açúcar (metil- α -D-

glicopiranosídeo).

4) avaliação de atividade inibidora contra captação de metil- α -D-glicopiranosídeo

As linhagens celulares que expressam estavelmente CHO de SGLT1 humano ou SGLT2 humano foram semeadas em placas de cultura de 96 cavidades em uma densidade de 30000 a 40000 células/cavidade e cultivadas durante 4 a 6 dias. O meio nestes placas foi removido e substituído por tampão de pré-tratamento 150 μ L/cavidade (isto é, um tampão contendo 140 mM de cloreto de colina, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanossulfônico e tris(hidroximetil)aminometano, pH 7,4), e as placas foram incubadas a 37°C durante 20 minutos. O tampão de pré-tratamento nas placas foram removidos, substituídos por tampão de pré-tratamento fresco 50 μ L/cavidade, e as placas foram incubadas a 37°C durante 20 minutos. Metil- α -D-(U- 14 C)glicopiranosídeo (6,3 mL, Amersham Pharmacia Biotech, 200 mCi/L) foi adicionado e misturado com 100 mL de tampão (isto é, um tampão contendo 140 mM de cloreto de sódio, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 1 mM de metil- α -D-glicopiranosídeo, 10 mM de [4 (2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanossulfônico ácido e tris(hidroximetil)aminometano, pH 7,4) que foram utilizados como tampão de captação. Os compostos teste foram dissolvidos em tampão de captação e estas soluções de composto teste foram utilizadas para avaliar a atividade inibidora. O tampão de captação sem um composto teste foi utilizado como uma solução de controle. Além disso, para uso na medição de captação de referência na ausência de sódio, sódio livre de solução foi preparada da mesma maneira para conter 140 mM de cloreto de colina em vez de cloreto de sódio. O tampão de pré-tratamento foi removido de cada uma das placas e substituído por soluções de composto teste 35 μ L/cavidade, solução de controle ou solução livre de sódio, e as placas foram incubadas a 37°C durante 45 minutos. As soluções foram removidas e substituídas por tampão de lavagem 300 μ L/cavidade (isto é, um tampão contendo 140 mM de cloreto de colina, 2 mM de cloreto de potássio, 1 mM

de cloreto de cálcio, 1 mM de cloreto de magnésio, 10 mM de metil- α -D-glicopiranosídeo, 10 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanossulfônico e tris(hidroximetil)aminometano, pH 7,4). O tampão de lavagem foi imediatamente removido. Este procedimento de lavagem foi mais uma vez

5 repetido, e uma solução de lise celular (1 M de hidróxido de sódio, 0,1% de lauril sulfato de sódio) foi adicionada em um volume de 30 μ L por cavidade para solubilizar as células. 2 M de ácido clorídrico (15 μ L) foram adicionados ao lisado de célula em cada cavidade, e 40 μ L da solução resultante foram transferidos em uma LumaPlate (Packard). A LumaPlate foi deixada durante

10 a noite em temperatura ambiente para evaporar o solvente. As amostras sobre a placa foram medidas quanto a sua radioatividade com uma TopCount NXT (Packard). Assumindo que o valor obtido subtraindo-se o nível de captação de referência do nível de captação da amostra de controle foi fixado em 100%, a concentração requerida para um teste compostos causar 50%

15 de inibição do nível de captação (valor de IC_{50}) foi calculada a partir da curva de inibição dependente de concentração utilizando ELfit ver.3. Como um resultado, os compostos da presente invenção foram constatados mostrar um efeito inibidor notável sobre SGLT2. Os valores de IC_{50} para a inibição de SGLT2 dos compostos representativos da presente invenção são mostrados

20 na Tabela 4.

Tabela 4

Composto Teste	Valor de IC_{50} (NM)
Exemplo 1	3,9
Exemplo 2	2,0
Exemplo 3	5,1

[APLICABILIDADE INDUSTRIAL]

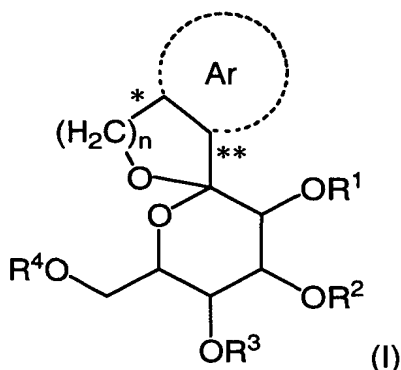
De acordo com a presente invenção, um composto derivado espirocetal de anel fundido ou um pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é fornecido, o que exhibe excelente ação inibidora de

25 SGLT2. Também, o composto de acordo com a presente invenção é eficaz na prevenção ou tratamento de diabetes, distúrbios relacionados ao diabetes ou complicações diabéticas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela Fórmula (I):

[Fórmula 1]



em que R¹, R², R³ e R⁴ são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Ra, um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb e -C(=O)Rx;

Rx é um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Ra, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rb, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Ra;

n é um número inteiro selecionado a partir de 1 e 2;

Ra é cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alcoxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc e um grupo C₁₋₆ alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc;

Rb é cada qual independentemente selecionado a partir de um

grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₃₋₈ cicloalquila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquenila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquínila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfínila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alcoxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₃ alquilenodióxi, um grupo heterociclila e um grupo heterocicililóxi;

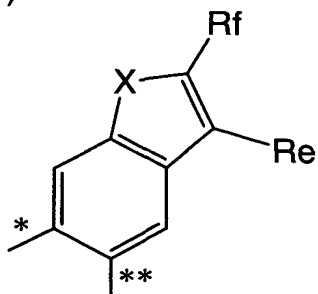
Rc é cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

Rd é cada qual independentemente selecionado a partir de um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C₇₋₁₄ aralquila, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

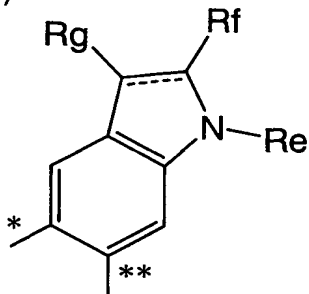
o anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pelas seguintes Fórmulas (a) a (f),

[Fórmula 2]

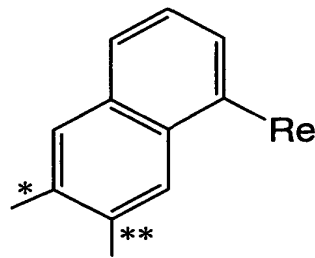
(a)



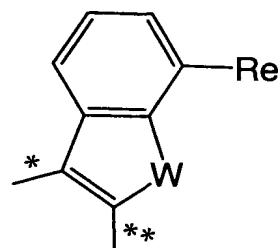
(b)



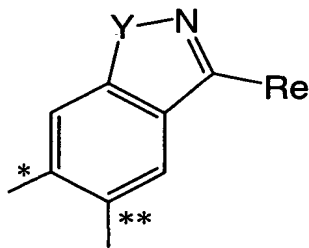
(c)



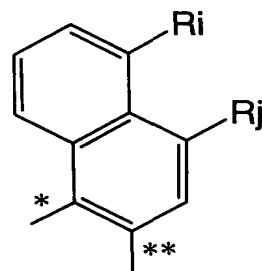
(d)



(e)



(f)



em que X é N-Rh, O ou S;

Re é um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

Rf e Rg são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio e um grupo C_{1-6} alquila;

W é S, O ou N-Rh;

Y é N-Rh, O ou S;

Rh é um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

Ri e Rj são um átomo de hidrogênio, um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C_{5-12} heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

contanto que, um dentre Ri ou Rj deva ser um átomo de hidrogênio;

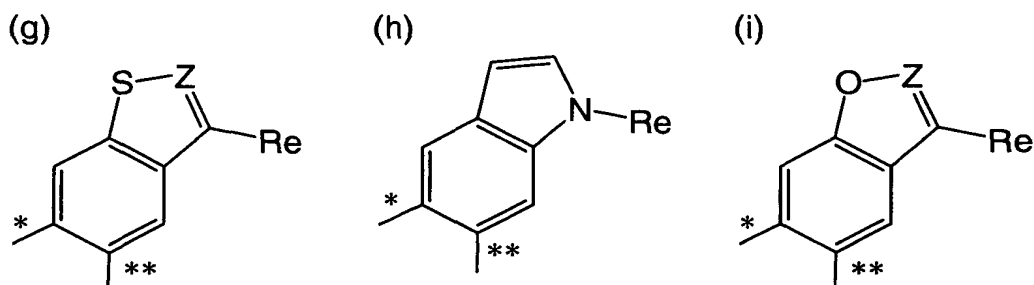
exceto onde Ri e Rj sejam um átomo de hidrogênio; e

[Fórmula 3]

=====

representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, e * e **
respectivamente representam um sítio de ligação,
ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

- 5 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que o anel Ar
é representado pelas seguintes Fórmulas (g) a (i),
[Fórmula 4]



em que Z é CH ou N; e

- 10 Re é um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um
ou mais Rb ou um grupo C₅₋₁₂ heteroarilalquila que pode ser substituído com
um ou mais Rb,

ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

- 15 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R¹,
R², R³ e R⁴ são cada qual independentemente selecionados a partir de um
átomo de hidrogênio e -C(=O)Rx e Rx é um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser
substituído com um ou mais Ra ou um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substi-
tuído com um ou mais Ra,

- 20 ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, em que R¹, R²,
R³ e R⁴ são um átomo de hidrogênio,
ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.

- 25 5. Composto, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4,
em que n é 1, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente acei-

tável deste.

6. Composto, de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que n é 2,

ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

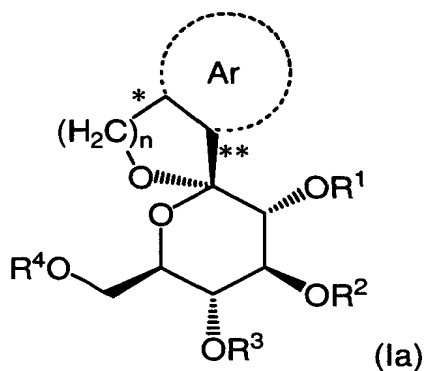
7. Composto a partir de:

- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,6'R,7S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (1S,3'R,4'S,5S,6'R)-8-[(4-etilfenil)metil]-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-3-[(4-trifluorometilfenil)metil]-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-3-[(4-trifluorometoxifenil)metil]-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-fluorofenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-ciclopropilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3-[(4-metilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-hidroximatil-3-[(4-isopropilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(benzotiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-2-metil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-2-cloro-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;

- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-(4-etilfenil)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[tieno[2,3,f]isobenzofuran-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-1-[(4-trifluorometoxifenil)metil]-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 5 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-fluorofenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-1-[(4-trifluorometilfenil)metil]-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 10 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-1-[(4-metilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(4-ciclopropilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-1-[(4-n-propilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 15 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-hidroximatil-1-[(4-isopropilfenil)metil]-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 20 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(5-fluorobenzotiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(benzotiofen-2-il)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[2-(4-etilfenil)etil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 25 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-3-cloro-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-espiro[furo[3,4,f]indol-7(5H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-8-[(4-isopropilfenil)metil]-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- 30 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3,3',4,4',5',6'-hexaidro-6'-hidroximatil-8-[(4-metilfenil)metil]-espiro[2-oxa-9-tia-fluoreno-1,2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
- (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-

- espiro[furo[3,4,f]indazol-5(1H,7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[furo[3,4,f]benzoisoxazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 5 espiro[furo[3,4,f]benzoisotiazol-5(7H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[benz[g]isobenzofuro-3(1H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol; e
 (3'R,4'S,5'S,6'R,8S)-1-[(4-etilfenil)metil]-6'-hidroximatil-3',4',5',6'-tetraidro-
 espiro[furo[3,4,g]naftaleno-8(6H),2'-[2H]piran]-3',4',5'-triol;
 10 , ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.
 8. Composto, representado pela Fórmula (Ia):

[Fórmula (5)]



- em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada qual independentemente selecionados a
 partir de um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila que pode ser substi-
 15 tuído com um ou mais R_a , um grupo C_{7-14} aralquila que pode ser substituído
 com um ou mais R_b e $-C(=O)R_x$;

- R_x é um grupo C_{1-6} alquila que pode ser substituído com um ou
 mais R_a , um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais R_b , um
 grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais R_b ou um grupo
 20 C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído com um ou mais R_a ;

n é um número inteiro selecionado a partir de 1 e 2;

- R_a é cada qual independentemente selecionado a partir de um
 átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um
 grupo carbóxi, um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído com um ou
 25 mais R_c , um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais R_d , um

grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alcóxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc e um grupo C₁₋₆ alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc;

Rb é cada qual independentemente selecionado a partir de um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₃₋₈ cicloalquila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquenila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₂₋₆ alquínila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo mercapto, um grupo C₁₋₆ alquiltio que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfinila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilsulfonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₆ alquilcarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc e um grupo C₁₋₆ alcóxicarbonila que pode ser substituído com um ou mais Rc, um grupo C₁₋₃ alquilenodióxi, um grupo heterociclila e um grupo heterociclíloxi;

Rc é cada qual independentemente selecionado a partir de um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆ alcóxi, um grupo arila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo arilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarila que pode ser substituído com um ou mais Rd, um grupo heteroarilóxi que pode ser substituído com um ou mais Rd, um

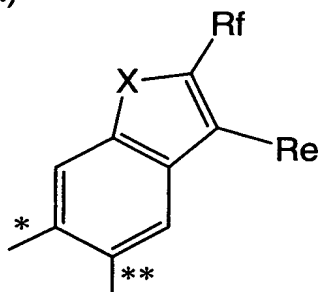
grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

- 5 Rd é cada qual independentemente selecionado a partir de um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C₇₋₁₄ aralquila, um átomo de halogênio, um grupo hidroxila, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo C₁₋₆ alquilamino e um grupo di(C₁₋₆ alquil)amino;

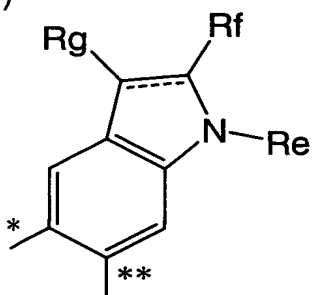
o anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pelas seguintes Fórmulas (a) a (f):

[Fórmula 6]

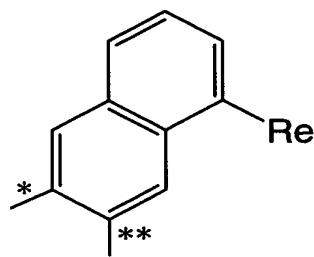
(a)



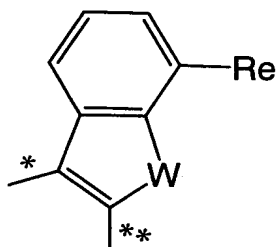
(b)



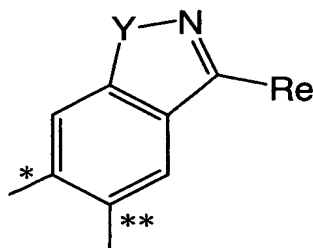
(c)



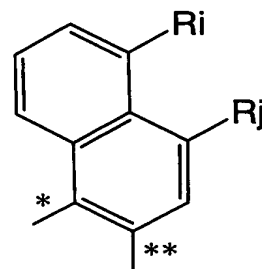
(d)



(e)



(f)



- 10 em que X é N-Rh, O ou S;

Re é um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C₅₋₁₂ heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

- 15 Rf e Rg são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila;

W é N-Rh, O ou S;

Y é N-Rh, O ou S;

Rh é um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

Ri e Rj são um átomo de hidrogênio, um grupo C₇₋₁₄ aralquila

que pode ser substituído com um ou mais Rb ou um grupo C₅₋₁₂ heteroarilalquila que pode ser substituído com um ou mais Rb;

contanto que, um dentre Ri ou Rj deva ser um átomo de hidrogênio;

5 exceto onde Ri e Rj sejam um átomo de hidrogênio; e

[Fórmula 7]

=====

representa uma ligação simples ou uma ligação dupla, e * e * * respectivamente representam um sítio de ligação,

10 ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

9. Composição farmacêutica, que compreende um composto, um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

15 10. Composição farmacêutica, que compreende um composto, um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que é utilizado para um inibidor de co-transportador de Na⁺-glicose.

20 11. Composição farmacêutica, que compreende um composto, ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que é utilizado para prevenção ou tratamento de diabetes, hiperglicemia, complicações diabéticas ou obesidade.

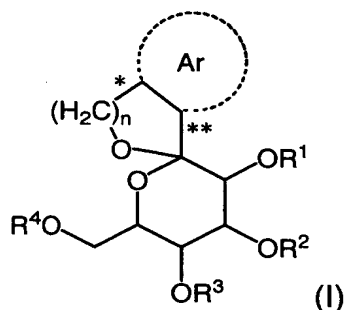
25 12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, em que o diabetes é diabetes insulínica independente (diabetes Tipo 1) ou diabetes não insulínica independente (diabetes Tipo 2).

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADO ESPIROCETAL DE ANEL FUNDIDO E USO DESTE COMO FÁRMACO ANTI-DIABÉTICO".

É fornecido um composto representado pela Fórmula (I):

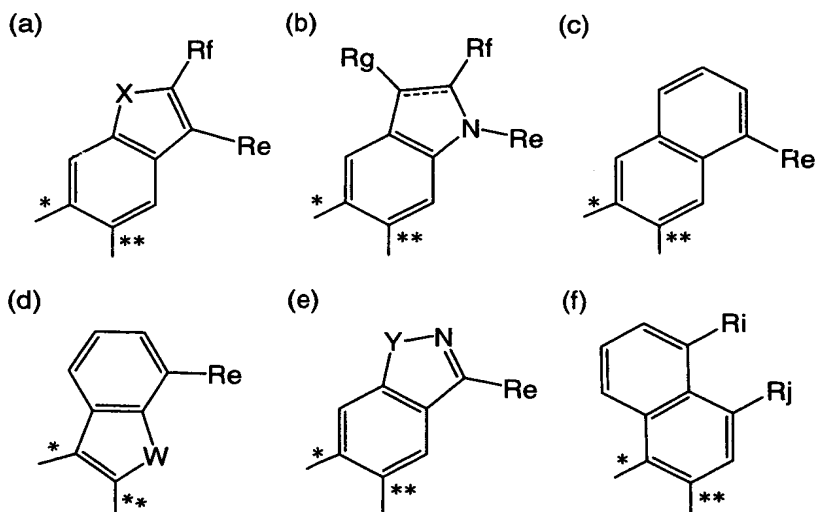
5 [Fórmula 1]



em que R¹, R², R³ e R⁴ são cada qual independentemente selecionados a partir de um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆ alquila que pode ser substituído, um grupo C₇₋₁₄ aralquila que pode ser substituído e -C(=O)Rx; n denota um número inteiro selecionado a partir de 1 e 2; e o anel Ar é selecionado a partir dos grupos representados pelas seguintes Fórmulas (a) a (f).

10

[Fórmula 2]



ou um pró-fármaco deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, bem como um agente farmacêutico e uma composição farmacêutica que contém tal composto ou um pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.