

AS: 83.298

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00377048 000000023
Fecha (DD): 2009-10-10 17:33:
Trámite : 002 PATENTES P
Dependencia: 2020 PLANEACION Y REGISTRO/ 411 PRESEN
NUEVAS CREACIONES

Folios: 1

00377048



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

New Jersey

Ciudad

Princeton

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Bruce Ellsworth, William N. Washburn, Philip M. Sher.

Wu Gang, Wei Meng

Dirección y Domicilio

Princeton, NJ; Titusville, NJ; Plainsboro, NJ;

Princeton, NJ; Hopewell, NJ, Estados Unidos de

Identificación

América (Respectivamente)

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

INHIBIDORES DE SGLT2, DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País US

US

(32) Fecha 99-10-12

00-04-00

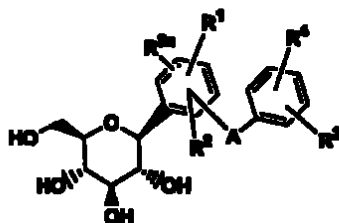
(31) No. Solicitud 60/158,773

60/194,615

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31 / 70

Suministrar compuestos que inhiben el SGLT2, que tienen la fórmula:



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. Protocolo No. 19358

☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No.58,580)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO

Octubre 10, 2000
CPB/hsr
CC. 170.322 de Btá TP.No. 1003 del C.S.J.

AC 73

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 00077010 00000000 Folios: 187
 Fecha (RDI): 2000-10-10 17:33:46
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 58,580
 FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	"-." PAGO
BRIGARD A CASTRO LYDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110 6	2797036	15,513,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50075-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
	TOTAL :	600,000.00

SOM: SEISCIENTOS CERO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 e-mail: info@slc.gov.co
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Nota
El folio 4, tarjeta archivo Propietarios,
fue retirado para archivar.

Noviembre 22, 2000

4

"INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO"

INHIBIDORES SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILLO Y MET D**Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a glucósidos
de C-arilo, los cuales son inhibidores de los
transportadores de glucosa dependientes del sodio,
encontrados en el intestino y el riñón (SGLT2) y a un
método para el tratamiento de la diabetes,
10 especialmente la diabetes del tipo II, así también
como hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidad,
hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones
diabéticas, arteroesclerosis y padecimientos
relacionados, empleando tales glucosidos de C-arilo
15 solos o en combinación con uno, dos o más de otros
tipos de agentes antidiabéticos y/o uno, dos o más de
otros tipos de agentes terapéuticos tales como los
agentes hipolipidémicos.

20

Antecedentes de la Invención

Aproximadamente 100 millones de personas
alrededor del mundo sufren de la diabetes tipo II
(NIDDM), la cual se caracteriza por la hiperglicemia
25 debido a la producción de glucosa hepática excesiva y

a la resistencia a la insulina periférica, la causa
origen por la cual son todavía desconocidas. La
hiperglicemia está considerada como el mayor factor
de riesgo para el desarrollo de complicaciones
5 diabéticas, y es considerada que contribuye
directamente al deterioro de la secreción de la
insulina vista en NIDDM avanzada. La normalización de
la glucosa del plasma en pacientes NIDDM podrá ser
prescrita para mejorar la acción de la insulina, y
10 para equilibrar el desarrollo de las complicaciones
diabéticas. Un inhibidor del transportador de la
glucosa SGLT2 que depende del sodio en el riñón, podrá
esperarse ayude en la normalización de los niveles de
glucosa en el plasma, y quizás del peso corporal,
15 mediante el incremento de la secreción de la glucosa.

El desarrollo de nuevos agentes
antidiabéticos, seguros y oralmente activos, es
también deseado para complementar la existencia de
terapias, incluyendo las sulfonilureas,
20 tiazolidinodionas, metformina e insulina, y para
evitar el potencial de los efectos colaterales
asociados con el uso de estos otros agentes.

La hiperglicemia es una marca de contraste de
la diabetes tipo II (NIDDM); que consiste del control
25 de los niveles de glucosa en el plasma en la diabetes,

27

que pueden equilibrar el desarrollo de complicaciones diabéticas y fallas de la células beta observadas en padecimientos avanzados. La glucosa del plasma es normalmente filtrada en el riñón en el glomerulo y
5 activamente reabsorbida en el túbulo proximal. El SGLT2 parece ser el transportador principal responsable de la recaptación de la glucosa en este sitio. El inhibidor específico de SGLT la florizina o los análogos estrechamente relacionados inhiben este
10 proceso de recaptación en los roedores y perros diabéticos, que resulta en la normalización de los niveles de glucosa en el plasma al promover la secreción de glucosa sin efectos hipoglicémicos colaterales. El tratamiento de término largo (6 meses)
15 de ratas Zucker diabéticas, con un inhibidor SGLT2 se ha reportado por mejorar la respuesta de la insulina a la glicemia, mejorar la sensibilidad de la insulina y retardar el inicio de la nefropatía y neuropatía en estos animales, sin patología detectable en el riñón y
20 sin desequilibrio de electrolitos en el plasma. La inhibición selectiva de SGLT2 en pacientes diabéticos podrá esperarse normalice la glucosa en el plasma, incrementado la excreción de la glucosa en la orina, con ello mejorando la sensibilidad a la insulina, y
25 retardando el desarrollo de complicaciones diabéticas.

Noventa por ciento de la recaptación de la glucosa en el riñón ocurre en las células epiteliales del segmento temprano S1 del túbulo proximal cortical renal, y el SGLT2 es parecido al transportador principal responsable de esta recaptación. El SGLT2 es una proteína de 672 aminoácidos que contiene 14 segmentos que se expresan predominantemente en el segmento temprano S1 en los túbulos proximales renales. La especificidad del substrato, dependencia del sodio, y localización del SGLT2 son consistentes con las propiedades de la alta capacidad, baja afinidad, transportador de glucosa dependiente del sodio, previamente caracterizado en los túbulos proximales corticales del riñón humano. Además, los estudios de disminución híbrida implican al SGLT2 como el cotransportador de Na^+ /glucosa predominante en el segmento S1 del túbulo proximal, puesto que virtualmente toda la actividad del transporte de glucosa dependiente del Na que se codifica en el ARNm del córtex de riñón de rata está inhibida por un oligonucleótido antisentido específico al SGLT2 de rata. El SGLT2 es un gen candidato para algunas formas de glucosuria familiar, una anomalía genética en la cual la reabsorción de la glucosa renal está deteriorada a varios grados. Ninguno de estos

109

síndromes investigados a la fecha mapea el locus o sitio SGLT2 en el cromosoma 16. Sin embargo, los estudios de SGLTs de roedores altamente homólogos, implican fuertemente al SGLT2 como el principal transportador renal dependiente del sodio de la glucosa y sugieren que el sitio o locus de la glucosuria que ha sido mapeado, codifique un regulador SGLT2. La inhibición de SGLT2 podrá ser predicha para regular los niveles de glucosa en el plasma vía la excreción de glucosa incrementada en pacientes diabéticos.

El SGLT1, otro cotransportador de glucosa dependiente del Na, que es 60% idéntico al SGLT2 al nivel de aminoácido, está expresado en el intestino delgado y en el segmento S3 más distal del tubulo proximal renal. A pesar de sus similitudes de secuencia, el SGLT1 y SGLT2 humanos son bioquímicamente distinguibles. Para el SGLT1, la proporción molar de Na^+ a glucosa transportada es 2:1, mientras para SGLT2, la proporción es 1:1. El K_m para Na^+ es 32 y 250-300 mM para SGLT1 y SGLT2, respectivamente. Los valores K_m para la captación de la glucosa y el análogo α -metil-D-glucopiranosido (AMG) de glucosa no metabolizable, son similares para SGLT1 y SGLT2, es decir, 0.8 y 1.6 mM (glucosa) y 0.4 y 1.6 mM (AMG).

para los transportadores SGLT1 y SGLT2, respectivamente.

Sin embargo, los dos transportadores varían en sus especificidades de sustrato para los azúcares, tal como galactosa, la cual es el sustrato para SGLT1 solamente.

La administración de florizina, un inhibidor específico de la actividad SGLT, proporciona una prueba del concepto *in vivo* mediante la promoción de la excreción de la glucosa, disminución rápida y alimentación de la glucosa del plasma, y que promueve la utilización de la glucosa sin efectos colaterales hipoglicémicos en varios modelos de roedores diabéticos y en un modelo de diabetes canina. No se han observado efectos adversos en el equilibrio del ión del plasma, la función renal o morfología renal, como una consecuencia del tratamiento con florizina en ya dos semanas. Además, no se han observado otros efectos adversos o hipoglicémicos cuando se administra la florizina a animales normales, debido a la presencia de la glicosuria. La administración de un inhibidor de SGLTs renal por un periodo de 6 meses (Tanabe Seiyaku) se reportó que mejorar rápidamente y alimentar la glucosa del plasma, mejorar la secreción de insulina y la utilización en modelos de ratas NIDDM obesas, y

H

equilibrar el desarrollo de la nefropatía y neuropatía en la ausencia de efectos colaterales hipoglicémicos o renales.

La florizina misma no es atractiva como un fármaco oral, puesto que es un inhibidor SGLT1/SGLT2 no específico que es hidrolizado en los intestinos a sus floretina de aglicona, el cual es un inhibidor potente del transporte de glucosa facilitado. La inhibición concurrente de los transportadores que facilitan la glucosa (GLUTs) es indeseable puesto que tales inhibidores podrán esperarse exacerben la resistencia a la insulina periférica así como también, promuevan la hipoglicemia en el CNS. La inhibición de SGLT1 podrá también tener serias consecuencias adversas como se ilustra por el síndrome hereditario de la malabsorción de la glucosa/galactosa (GGM), en el cual, las mutaciones en el cotransportador SGLT1 resultan en el deterioro de la captación de la glucosa en el intestino, y que amenazan la vida con diarreas y deshidratación. Las diferencias bioquímicas entre el SGLT2 y SGLT1, así como también el grado de divergencia de secuencia entre ellos, permite la identificación de los inhibidores SGLT2 selectivos.

Los síndromes de la glucosuria familiar son condiciones en el cual el transporte de glucosa

12
13

intestinal y el transporte renal de otros iones y aminoácidos son normales. Los pacientes de glucosuria familiar parecen desarrollarse normalmente, tienen niveles de glucosa en el plasma normales, y parecen no
5 sufrir mayores deficiencias de salud como una consecuencia de su alteración, debido algunas veces a los niveles completamente altos (110-114 g/diariamente) de glucosa excretada. Los síntomas principales evidentes en estos pacientes incluyen
10 polifagia, poliuria y polidipsia, y los riñones parecen ser normales en estructura y función. Así, a partir de la evidencia disponible hasta ahora, los defectos en la recaptación renal de la glucosa parecen tener consecuencias negativas a largo plazo mínimas en
15 individuos de otro modo normales.

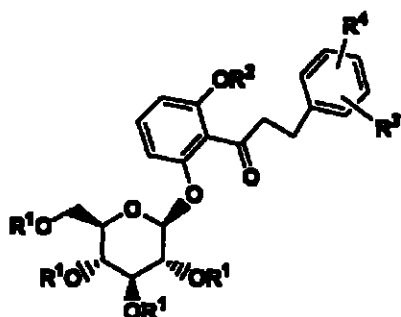
Las siguientes referencias describen inhibidores SGLT2 de glucosidos de O-arilo para el tratamiento de la diabetes.

20 La EP 598359A1 (también JP 035988) (Tanabe Seiyaku), describen compuestos de la siguiente estructura A

H13

A

5



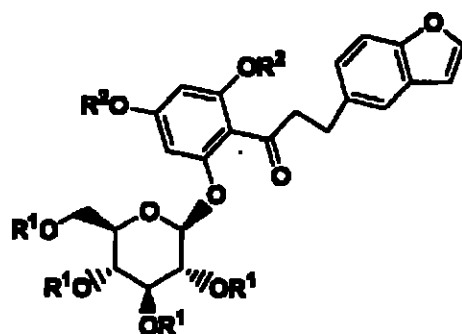
$R^1 = \text{H, acilo,}$
 $R^2 = \text{H, Me}$
 R^3, R^4 pueden ser una variedad de sub-
 tituyentes

10

La EP 0850948A1 describe estructuras de los
siguientes géneros B

B

15



$R^1 = \text{H, acilo, CO(OAalquilo)}$
 $R^2 = \text{H, alilo,}$
 $R^3 = \text{H o Me}$

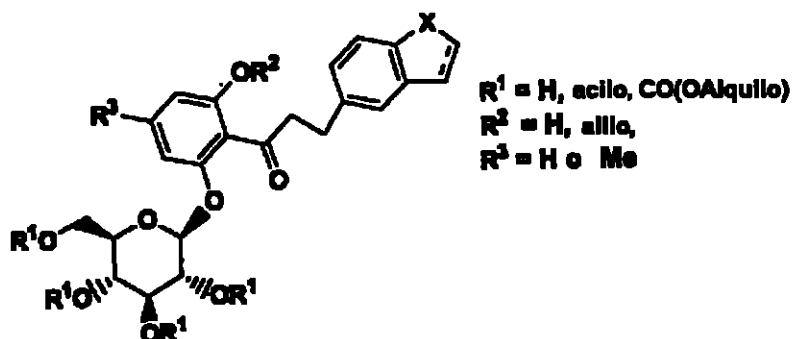
20

La JP 09188625A se expande sobre la
estructura B para incluir ejemplos de B en donde R^3 es
25 H y en donde el anillo de 5 elementos es saturado así

14

como también las contrapartes de los benzotiofenos (O = S) e indenos (O = CH₂).

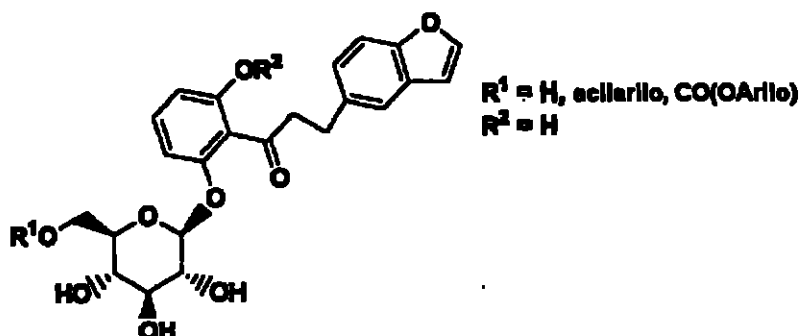
5



10

La JP 09124685A se expande sobre la estructura B para $R^3 = \text{H}$ para incluir derivados de hidroxilo C6 monoacilado, en donde el grupo acilo es un ácido carboxílico benzoico o piridilo sustituido o un uretano generado a partir del fenol correspondiente.

20



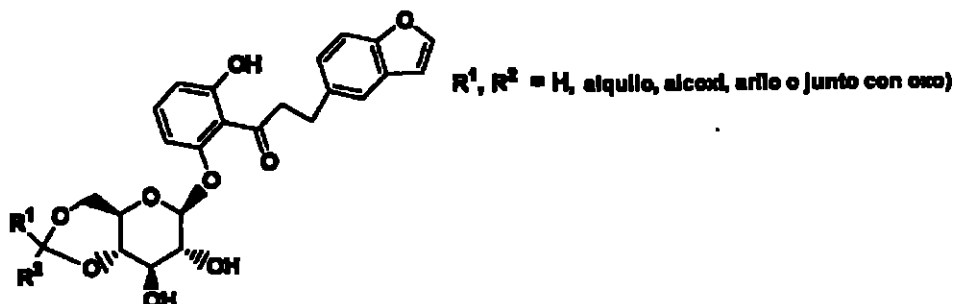
25

La JP 09124684 describe derivados de la

H615

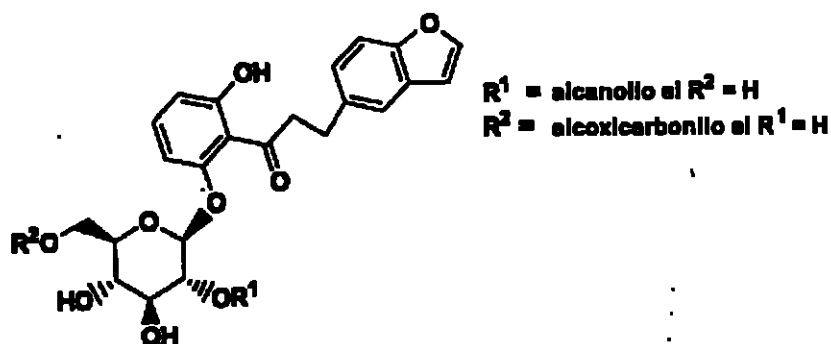
estructura B

5



La EP 773226-A1 describe derivados de la
10 estructura B

15



La JP 08022706-A describe derivados de la
20 estructura A, en donde varias combinaciones de la
glucosa del hidroxilo son acilados y parecen ser
similares a la EP 598359A1.

La EP 684254-A1 parece abarcar derivados de
25 la estructura B descritos en la JP 09188625A.

17X16.

Otras descripciones y publicaciones la cuales describen inhibidores de SGLT2 incluyen los siguientes:

K. Tsujihara, et al, *Chem. Pharm. Bull.* **44**, 1174-1180 (1996).

M. Hongu et al, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 22-33 (1998).

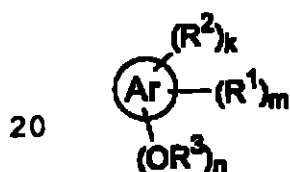
M. Hongu et al, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 1545-1555 (1998).

A. Oku et al, *Diabetes*, **48**, 1794-1800 (1999).

La JP 10245391 (Dainippon) describe 500 estructuras como agentes hipoglicémicos para el tratamiento de la diabetes. Estos son O-glucosidos de cumarinas hidroxiladas.

15

La WO 98/31697 describe compuestos de la estructura

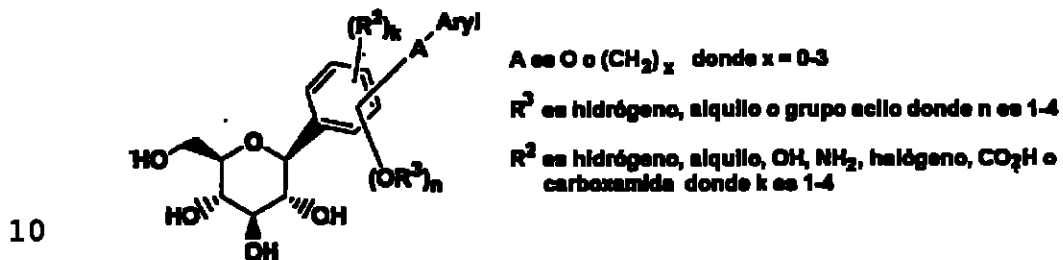


En donde Ar incluye entre otros, fenilo, bifenilo, difenilmetano, difeniletano y difeniléter, y R¹ es un glucosido, R² es H, OH, amino, halógeno,

25

1717

carboxi, alquilo, cicloalquilo, o carboxamido, y R^3 es hidrógeno, alquilo, o acilo, y k , m , y n , son independientemente 1 - 4. Una subserie de compuestos descritos en W0 98/31697 contiene compuestos de las siguientes estructuras



los cuales están descritos para usarse en el tratamiento o prevención de padecimientos inflamatorios, padecimientos autoinmunes, infecciones, cáncer, y metástasis del cáncer, alteraciones de perfusión, trombosis, úlceras, heridas o lesiones, osteoporosis, diabetes melitus, arteroesclerosis, entre otros.

20

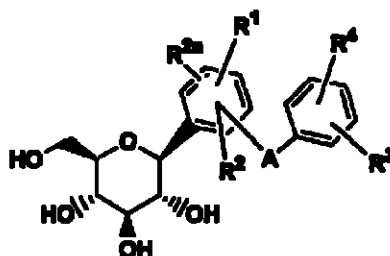
Descripción de la Invención

De conformidad con la presente invención, se proporcionan compuestos de glucosidos de C-arilo, los cuales tienen la estructura I

25

1918

5



10 en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o

15 heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH,

20 OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^{6e}R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o

25 un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el

209

anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} y R⁵ⁱ son independientemente alquilo;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

Los compuestos de fórmula I de la invención como se definen anteriormente también incluyen la condición de que A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R¹, R² y R^{2a} es OH o OR⁵, entonces, al menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, -OCHF₂, -OCF₃,

2/20

CH(OR^{5h})R^{6d}, CH(OH)R^{6c}, COR^{6b}, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c},
 -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g},
 -SO₂arilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I
 5 como se define anteriormente incluyen la condición de
 que cuando A es (CH₂)_n, en donde n es 0, 1, 2, ó 3 ó A
 es 0, y al menos, uno de R¹, R², R^{2a}, R³, y R⁴ son OH o
 OR⁵, entonces al menos uno de R¹, R² y R^{2a} son CF₃,
 OCF₃, o OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, OCHF₂,
 10 -OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5h})R^{6d}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d},
 -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo o
 halógeno.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad
 como inhibidores de los transportadores de glucosa que
 15 dependen del sodio, se encuentran en el intestino y
 riñón de mamíferos y son empleados en el tratamiento
 de diabetes y las complicaciones micro y
 macrovasculares de diabetes, tal como retinopatía,
 neuropatía, nefropatía, y curación de heridas o
 20 lesiones.

La presente invención proporciona
 compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas
 que emplean tales compuestos y a métodos que usan
 tales compuestos.

25 Además, se proporciona de conformidad con la

221

presente invención, un método para el tratamiento o retardo de la progresión o comienzo de la diabetes, especialmente diabetes de tipo I y diabetes de tipo II, incluyendo complicaciones de diabetes que incluyen 5 retinopatías, neuropatías, nefropatías y curación de heridas, y padecimientos relacionados tales como resistencia a la insulina (homeostásis de la glucosa deteriorada), hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en la sangre de ácidos grasos o glicerol, 10 obesidad, hiperlipidemia incluyendo hipertrigliceridemia, Síndrome X, arteroesclerosis e hipertensión, y para el incremento de los niveles altos de densidad de las lipoproteínas, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de 15 estructura I es administrado a un paciente humano en necesidad del tratamiento.

Además, de conformidad con la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de diabetes y padecimientos relacionados 20 como se define anteriormente y aquí posteriormente, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de estructura I y otro tipo de agente antidiabético y/o otro tipo de agente terapéuticos tales como un agentes hipolipidémico es 25 administrado a un paciente humano en necesidad de tal

tratamiento.

Las condiciones, padecimientos y malignidades colectivamente se refieren a un "Síndrome X" (también conocidos como Síndrome Metabólico) están detalladas en Johansson J. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997).

El término "otros tipos de agentes terapéuticos" como se emplean aquí, se refiere a uno o más de los agentes antidiabéticos (preferentemente inhibidores SGLT2 de fórmula I), uno o más agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-plaquetas, agentes anti-arteroesclerótico y/o uno o más agentes que disminuyen los lípidos (incluyendo agentes anti-arteroesclerosis).

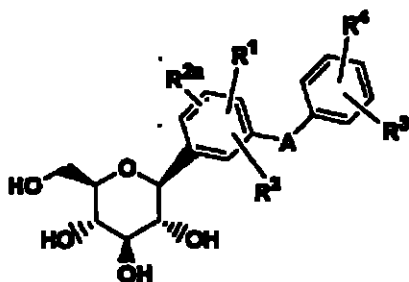
En el método anterior de la invención, el compuesto de estructura I de la invención, empleará en una proporción en peso a uno, dos o más agentes antidiabéticos y/o uno, dos o más de otro tipo de agente terapéutico (dependiendo de su modo de operación) dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 300:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 10:1.

Los compuestos preferidos son los de fórmula IA

24/23

IA

5



en donde A es CH₂ ó O ó S y están meta ligados
10 al glucosido;

R¹, R² y R^{2a} son independientemente
seleccionados a partir de H, alquilo inferior,
halógeno, OR⁵, o OCHF₂ o dos de R¹, R² y R^{2a} son H y el
otro es alquilo inferior, halógeno, OR⁵ o OCHF₂;

15 R³ y R⁴ son independientemente seleccionados a
partir de alquilo inferior, OR^{5a}, -OCHF₂, -SR^{5e}, OH,
-CO₂R^{5b}, -3,4-(OCH₂O)-, -COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5h})R^{6d},

CF₃, R^{5c}—C(=O)—NH—, -SOR^{5f}, SO₂R^{5g}, arilo,
20 -NHSO₂Arilo, -NHSO₂R^{5d}, COOH, tiadiazol, tetrazol, -CH₂O
arilo, -OCF₃, Oarilo, o H.

Más preferidos son los compuestos de la
fórmula I en donde A es CH₂;

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

25 R² y R^{2a} son cada uno H;

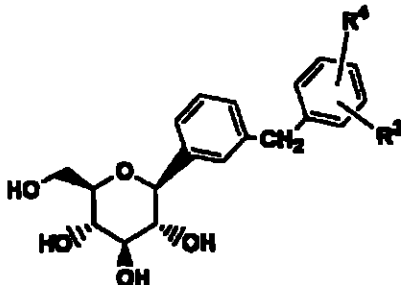
L24

R^3 es H;

R^4 es alquilo inferior, $-\text{COR}^{6b}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$,
 $-\text{CH}(\text{OR}^{5h})\text{R}^{6d}$, R^{5a}O , $-\text{CHF}_2\text{O}$, $-\text{CF}_3\text{O}$, o R^{5e} .

5 Son más preferidos los compuestos de fórmula I de la estructura IB

10 IB



15

en donde uno de R^1 es hidrogeno, halógeno o alquilo inferior y R^4 es alquilo inferior, R^{5a}O , $-\text{OCHF}_2$, o $-\text{SR}^{5e}$. Si es preferido que R^1 sea para
20 enlazado al enlace glucosido y el substituyente R^4 sea enlazado a la posición para.

Descripción detallada de la Invención

25

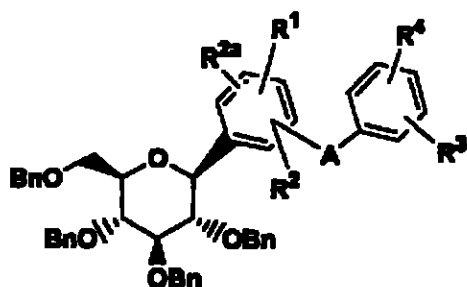
Los compuestos de fórmula I de la invención,

2635

pueden ser preparados como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y descripciones de los mismos, en donde las temperaturas están expresadas en grados Centígrados.

5 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados como se muestra en el Esquema I por el tratamiento de los compuestos de fórmula II.

10 II



(en donde Bn = bencilo)

15

con H_2 en la presencia de un catalizador tal como 1) Pd/C empleando un solvente tal como MeOH o EtOH o 2) preferiblemente $Pd(OH)_2$ usando un solvente tal como EtOAc. De manera alternativa, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula II con un ácido Lewis tal como BBr_3 , BCl_3 , o $BCl_3 \cdot Me_2S$ en un solvente tal como CH_2Cl_2 a -78° . Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados por tratamiento de compuestos de

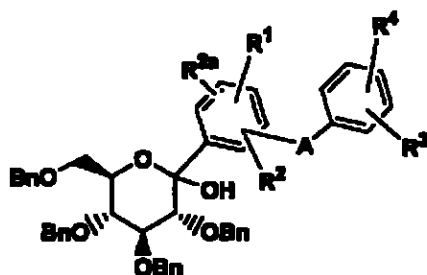
20

25

fórmula II en un solvente tal como EtSH conteniendo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a 20°C .

Los compuestos de fórmula II (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados por el tratamiento de compuestos de fórmula III con silanos tal como Et_3SiH o preferiblemente $(i\text{Pr})_3\text{SiH}$ en un solvente tal como MeCN o mezclas de MeCN/ CH_2Cl_2 que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

10 III

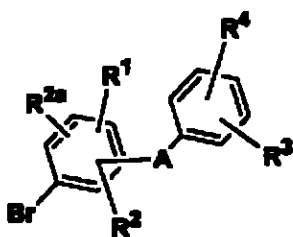


15

Los compuestos de fórmula III (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula IV

20

IV



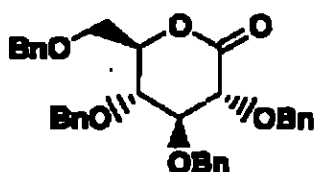
25

27

con un compuesto V.

V

5

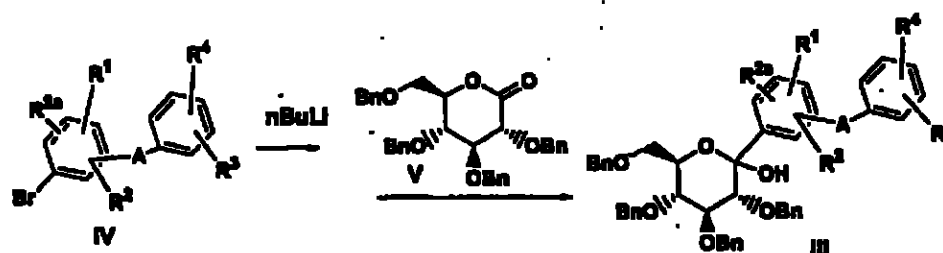


Los compuestos de fórmula IV son activados
 10 por el acoplamiento mediante tratamiento con *n*-BuLi o
t-BuLi a -78° en un solvente tal como THF antes de la
 adición de la lactona V. La preparación de la lactona
 V se describe en R. Benhaddou, S Czernecki, et al.,
Carbohydr. Res., 260 (1994), 243-250.

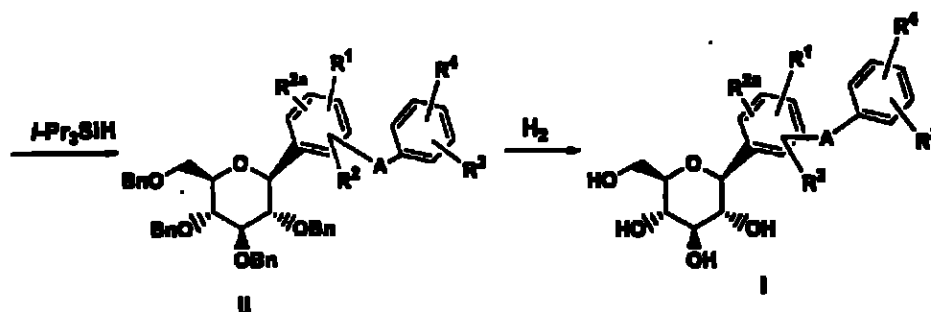
15

Esquema 1

20



25

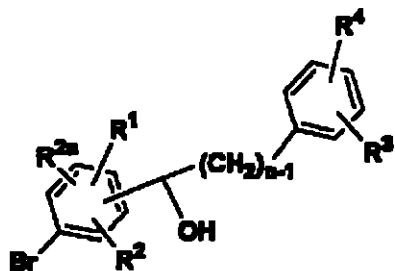


Los compuestos de fórmula IV en donde A es $(CH_2)_n$ en donde $n = 1 - 3$, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 2 por el tratamiento de los compuestos de fórmula VI

5

VI

10



15

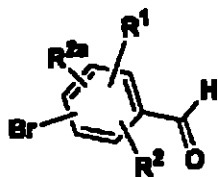
con silanos tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN o CH_2Cl_2 que contiene un ácido Lewis tal como $BF_3 \cdot Et_2O$ o TFA a -30° a $+60^\circ$.

Los compuestos de fórmula VI pueden ser preparados mediante el acoplamiento de bromobenzaldehidos comercialmente disponibles de fórmula VII.

20

VII

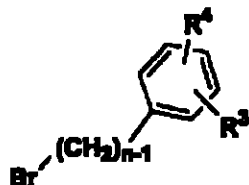
25



con ya sea el derivado organometálico de litio o magnesio de los compuestos de fórmula VIII

VIII

5



10

en un solvente tal como Et₂O o THF usando condiciones familiares para aquellos expertos en la técnica.

15

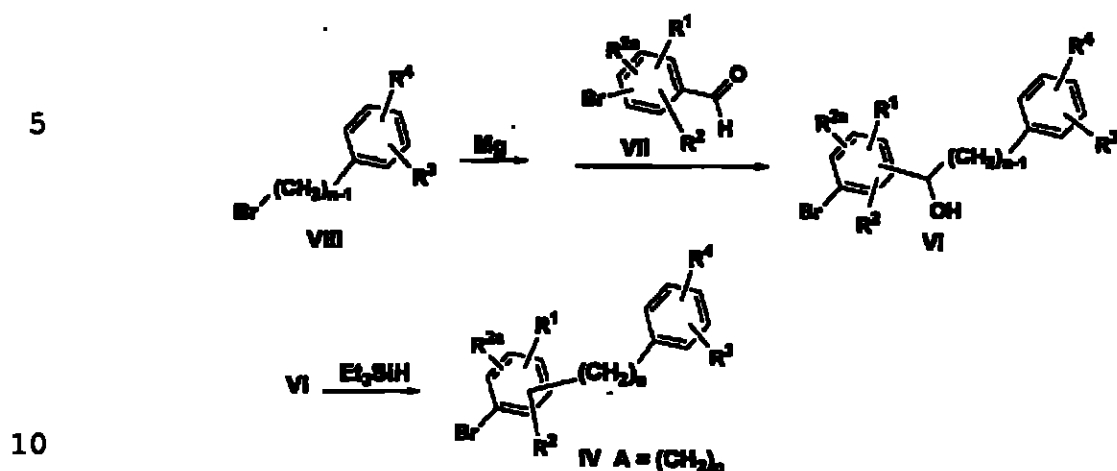
Los compuestos de fórmula VIII son ya sea comercialmente disponibles o fácilmente preparados por métodos estándares conocidos por aquellos expertos en la técnica.

20

25

3/8

Esquema 2



Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es CH(OR^{5h})R^{6d} pueden ser preparados por el tratamiento de

15 compuestos de fórmula I en donde R⁴ es COR^{6b} secuencialmente con 1) un agente de acilación tal como Ac₂O en un solvente tal como piridina solo o CH₂Cl₂ que contiene 1.5 equivalentes de una base tal como Et₃N,

2) un agente de reducción tal como NaBH₄ en un

20 solvente tal como EtOH, 3) un agente de alquilación tal como R^{5h}Br ó R^{5h}I en la presencia de una base tal como NAH en un solvente tal como DMF, y 4) condiciones alcalinas de la hidrólisis del éster tal como LiOH en una mezcla 2:3:1 de THF/MeOH/H₂O.

25 Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es

2/31

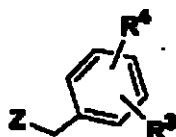
$\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$ pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula I en donde R^4 es COR^{6b} con un agente de reducción tal como NaBH_4 en un solvente tal como EtOH .

5 Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es COR^{6b} pueden ser preparados por el tratamiento de los compuestos de fórmula II en donde R^4 es COR^{6b} con un ácido Lewis tal como BCl_3 o BBr_3 a -78°C en un solvente tal como CH_2Cl_2 .

10 Los compuestos de fórmula II en donde A es CH_2 y R^4 es $-\text{COR}^{6b}$ pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 3 por el acoplamiento de compuestos comercialmente disponible o fácilmente accesibles de fórmula IX.

15

IX



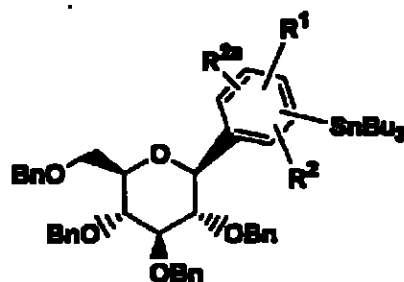
20

en donde Z es Br o Cl con compuestos de fórmula X

25

X

5

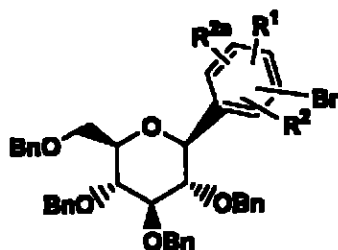


mediante el calentamiento de dos componentes en un solvente tal como PhMe en la presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Los compuestos de fórmula X (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XI

15 XI

20



mediante el tratamiento con $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ y un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, en un solvente tal como tolueno.

25

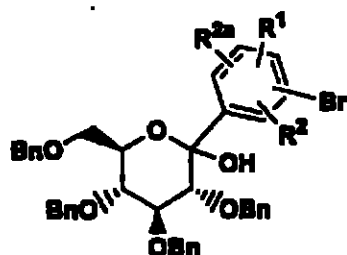
Los compuestos de fórmula XI (los cuales son

13/33

intermediarios nuevos) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XII.

XII

5

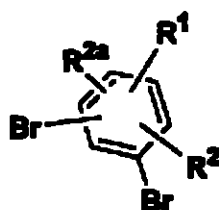


10 mediante el tratamiento con silanos, tal como $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ o Et_3SiH en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

Los compuestos de fórmula XII (los cuales son intermediarios nuevos) pueden ser preparados mediante
15 el acoplamiento del compuesto V con el organolitio obtenido después del tratamiento de los compuestos de fórmula XIII.

XIII

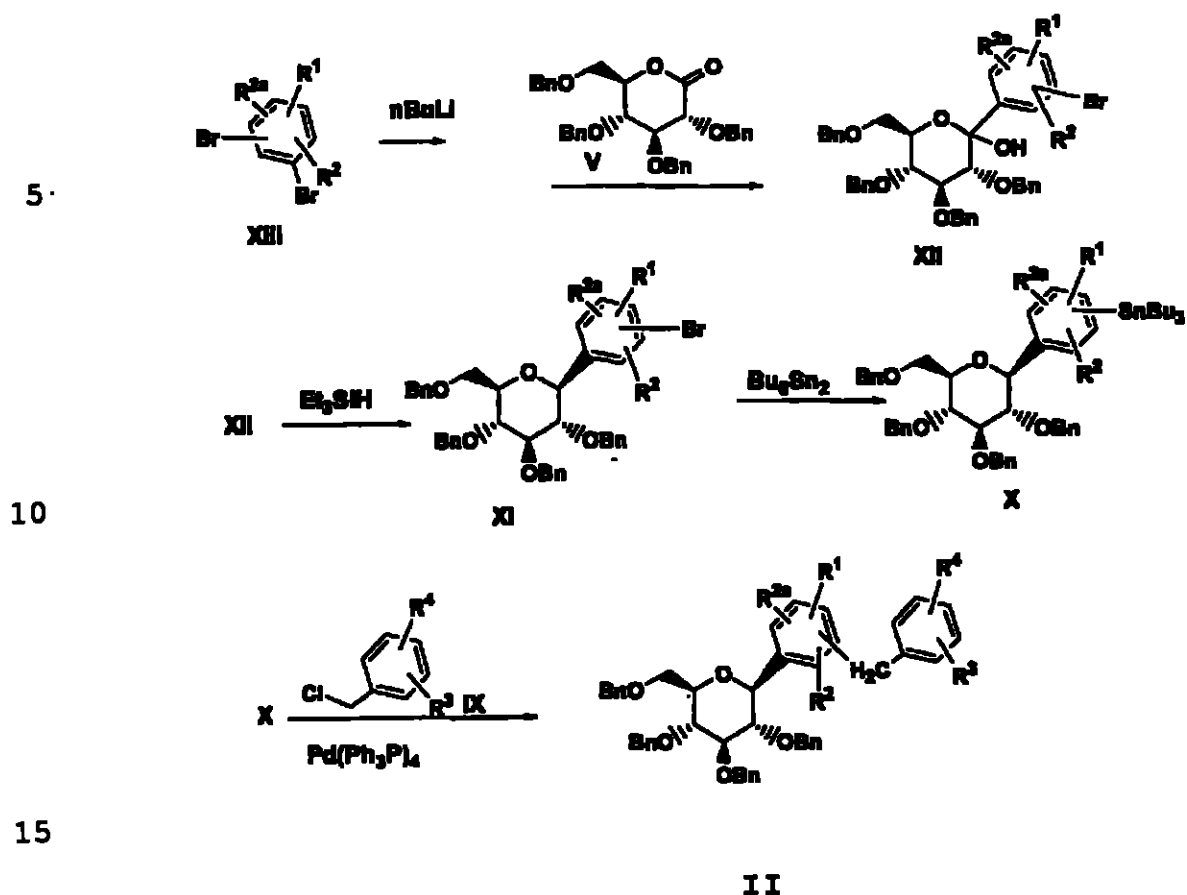
20



25 con $n\text{-BuLi}$ o $t\text{-BuLi}$ a -78° en THF.

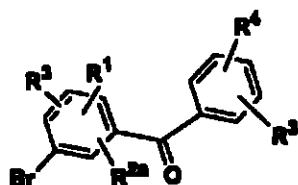
17.34

Esquema 3



Una síntesis alternativa (Esquema 4) de
compuestos de fórmula IV donde A es CH₂ que genera la
reducción de compuestos de fórmula XIV.

XIV



25

70
35

con un agente reductor tal como Et_3SiH en un solvente tal como MeCN o CH_2Cl_2 o mezclas del mismo que contienen un catalizador tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Los compuestos de la fórmula XIV pueden ser fácilmente preparados por Acilación Friedel-Craft de hidrocarburos comercialmente disponibles de fórmula XV

XV

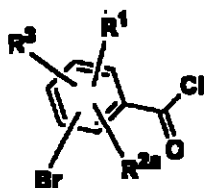
10



con cloruros de ácido fácilmente disponibles de fórmula XVI

15

XVI

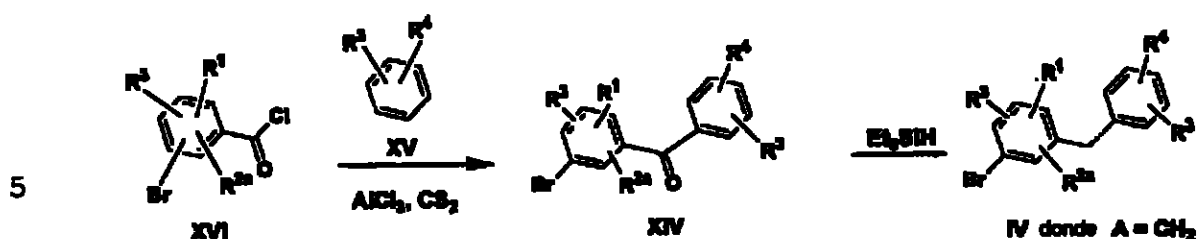


20

en un solvente tal como CS_2 que contiene dos equivalentes de un ácido Lewis tal como AlCl_3 o AlBr_3 .

25

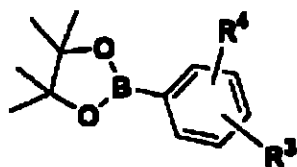
Esquema 4



Los compuestos de fórmula II donde A es un
 10 enlace pueden ser preparados como se muestra en el
 Esquema 5 mediante el acoplamiento de compuestos de
 fórmula XI con compuestos de fórmula XVII

XVII

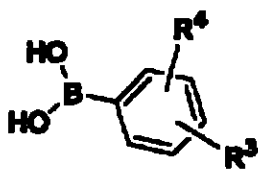
15



20 o el ácido borónico XVIII correspondiente.

XVIII

25

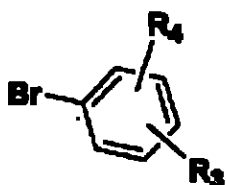


37

El acoplamiento genera calentamiento en la presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, empleando un solvente tal como PhMe/EtOH 3:1 que contiene Na_2CO_3 . Los compuestos de fórmula XVIII son ya sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados después del tratamiento de los compuestos de fórmula XVII con BCl_3 en un solvente tal como CH_2Cl_2 . Los compuestos de fórmula XVII pueden ser preparados por el calentamiento de los compuestos de fórmula XIX.

XIX

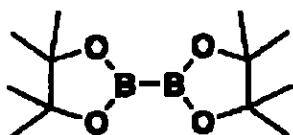
15



en un solvente tal como DMSO que contiene un catalizador tal como $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ y una base tal como KOAc con el compuesto XX.

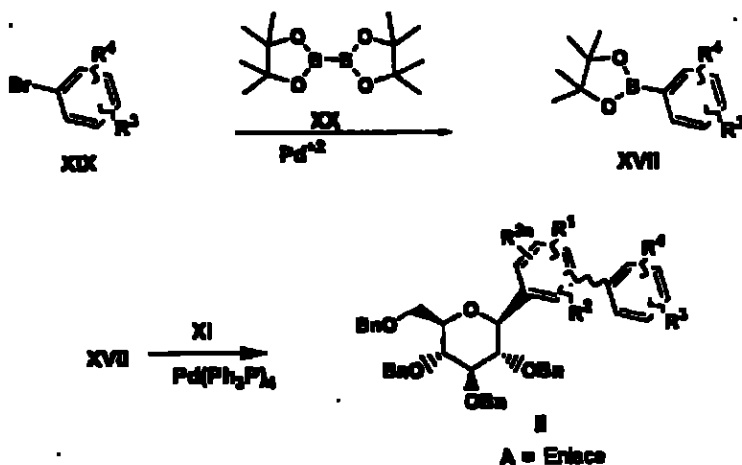
XX

25



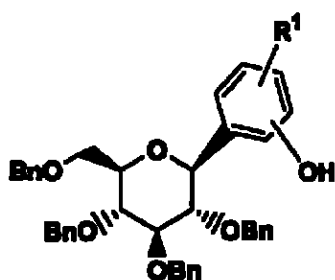
34/38

Esquema 5



Los compuestos de fórmula II, en donde A = CH₂ y R² = OH, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 6 después del tratamiento secuencial de los compuestos de fórmula XXI.

XXI



con una base tal como NaH seguido por el calentamiento con los compuestos de fórmula IX en un solvente tal como PhMe.

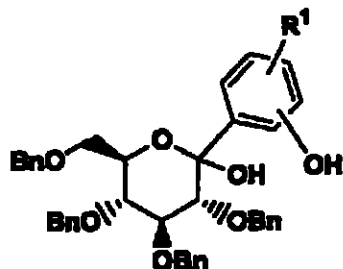
Los compuestos de fórmula XXI pueden ser

10
39

preparados a partir de compuestos de fórmula XXII

XXII

5

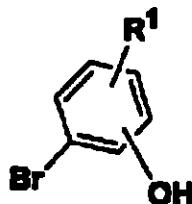


10

mediante el tratamiento con silanos tal como Et_3SiH ó $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ en un solvente tal como MeCN que contiene un ácido Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30° .

Los compuestos de fórmula XXII pueden ser preparados mediante el acoplamiento del compuesto de fórmula V con derivados metalados activados de los compuestos de fórmula XXIII.

20

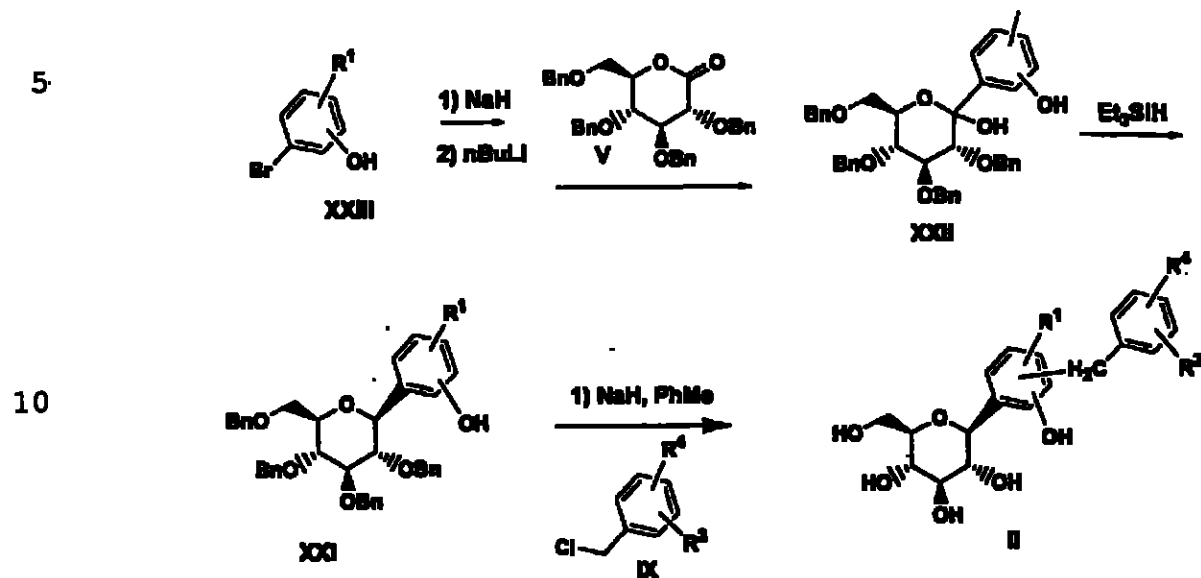


los cuales son preparados mediante el tratamiento secuencial de XXIII con una base tal como NaH, KH, o KOtBu seguido por un alquilatio tal como nBuLi o

4/40

tBuLi en un solvente tal como THF seco.

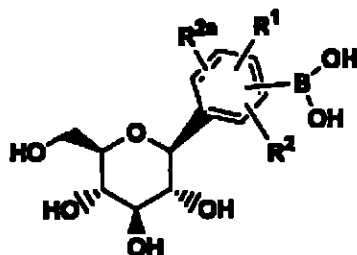
Esquema 6



15 Los compuestos de fórmula I, en donde A = O ó NH, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 7 mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmula XXIV

XXIV

20



25

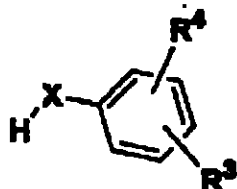
con compuestos comercialmente disponibles de

42
41

fórmula XXV en donde $X = O$ ó NH .

XXV

5

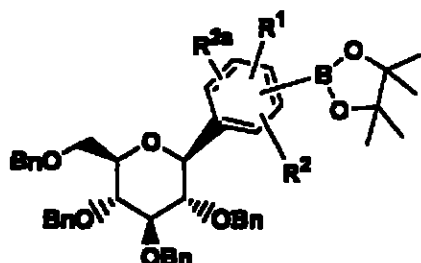


mediante el calentamiento en un solvente tal
10 como piridina que contiene una base tal como Et_3N , un
catalizador tal como $Cu(OAc)_2$ y tamices moleculares.

Los compuestos de fórmula XXIV (los cuales
son intermediarios nuevos) pueden ser preparados
mediante el tratamiento de compuestos de fórmula XXVI
15 con BCl_3 en un solvente tal como CH_2Cl_2 a -78° .

XXVI

20



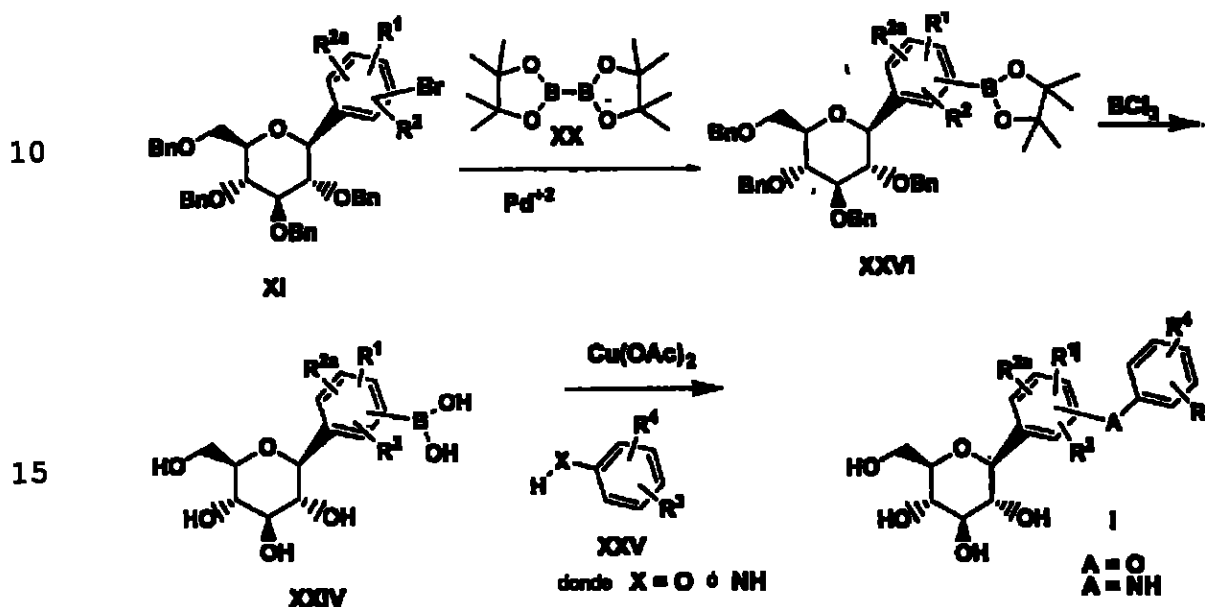
Los compuestos de fórmula XXVI (los cuales
25 son intermediarios nuevos) pueden ser preparados

3
42

mediante el calentamiento de compuestos de fórmula XI con compuestos de fórmula XX en un solvente tal como DMSO que contiene un catalizador tal como $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ y una base tal como KOAc.

5

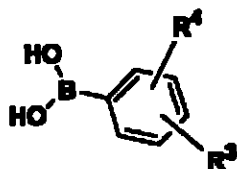
Esquema 7



20 Los compuestos de fórmula IV en donde A es O ó NH pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 8 mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula XVIII.

25

XVIII

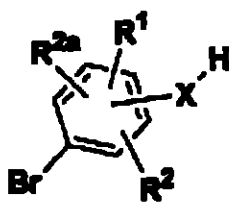


5

con compuestos de fórmula XXVII en donde $X = O$ ó NH

XXVII

10

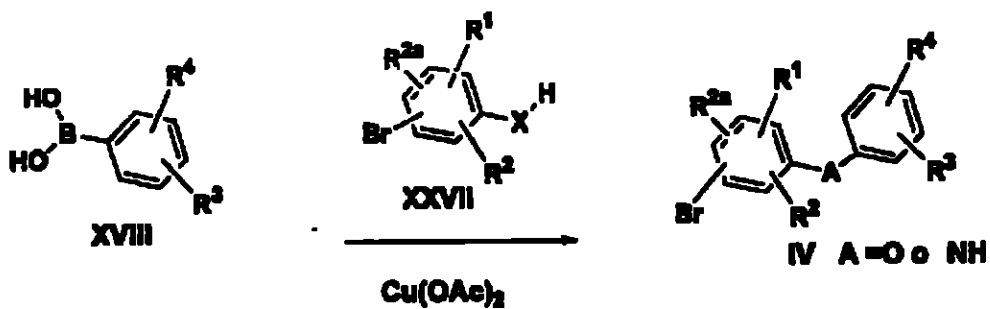


15

mediante el calentamiento en un solvente tal como piridina que contiene una base tal como Et_3N , un catalizador tal como $Cu(OAc)_2$, y tamices moleculares.

Esquema 8

20



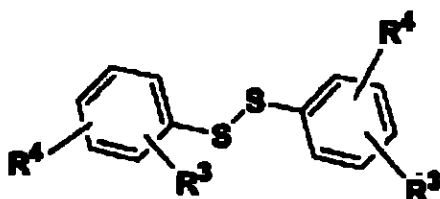
25

44

Los compuestos de fórmula IV en donde A es S pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 9 mediante el acoplamiento de disulfuros de arilo de fórmula XXVIII.

5

XXVIII



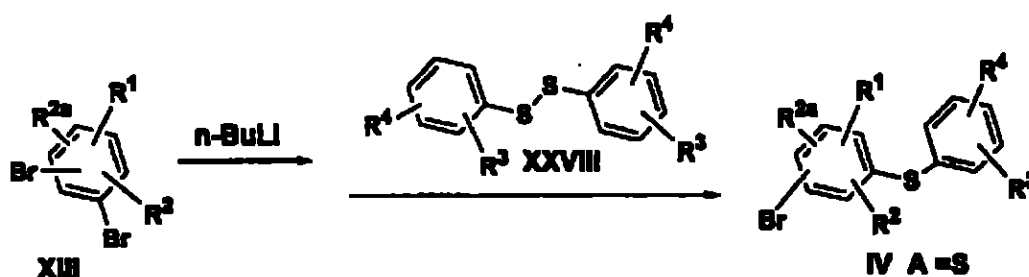
10

con el organolitio obtenido después de la metalación de los compuestos de fórmula XIII con $n\text{-BuLi}$ o $t\text{-BuLi}$ a -78° en THF.

15

Esquema 9

20



25

46
45

Se listan abajo definiciones de varios términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan a través de la especificación (a menos que se limiten de otro modo en los ejemplos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo grande.

Se emplean aquí las siguientes abreviaciones:

10

Ph = fenilo

Bn = bencilo

t-Bu = butilo terciario

Me = metilo

15 Et = etilo

TMS = trimetilsililo

TMSN₃ = azida de trimetilsililo

TBS = terc-butildimetilsililo

THF = tetrahidrofurano

20 Et₂O = éter dietílico

EtOAc = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

MeOH = metanol

EtOH = etanol

25 i-ProH = isopropanol

~~47~~
46

- HOAc o AcOH = ácido acético
TFA = ácido trifluoroacético
i-Pr₂NET = diisopropiletilamina
Et₃N = trietilamina
- 5 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
NaBH₄ = borohidruro de sodio
LiAlH₄ = hidruro de litio aluminio
n-BuLi = n-butilitio
Pd/C = paladio en carbono
- 10 KOH = hidróxido de potasio
NaOH = hidróxido de sodio
LiOH = hidróxido de litio
K₂CO₃ = carbonato de potasio
NaHCO₃ = bicarbonato de sodio
- 15 EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC =
clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil
carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-
dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
HOBT o HOBT.H₂O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- 20 HOAT = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
Ph₃P = trifenilfosfina
Pd(OAc)₂ = acetato de paladio
(Ph₃P)₄Pd⁰ = tetraquistrifenilfosfina de paladio
Ar = argón
- 25 N₂ = nitrógeno



- min = minuto(s)
h o hr = hora(s)
L = litro
mL = mililitro
5 μ L = microlitro
g = gramo(s)
mg = miligramos
mol = moles
mmol = milimole(s)
10 meq = miliequivalente
RT = temperatura ambiente
Sat o sat'd = saturada
aq. = acuoso
TLC = cromatografía de capa delgada
15 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
LC/MS = cromatografía líquida de alta
resolución/espectrometría de masa
MS o Mass Spec = espectrometría de masa
NMR = resonancia magnética nuclear
20 pf = punto de fusión
dppf = difenilfosfinoferroceno

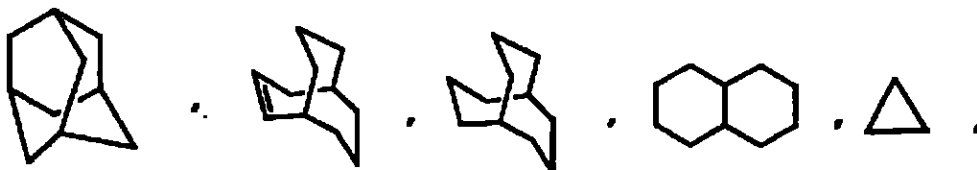
A menos que se indique de otro modo, el
término "alquilo inferior" empleado aquí solo o como
25 parte de otro grupo incluyen ambas cadenas de

44
48

hidrocarburos rectas y ramificadas, que contienen de 1 a 8 carbonos, y los términos "alquilo" y "alqu" son empleados aquí solos o como parte de otro grupo que incluye ambas cadenas de hidrocarburos rectas y ramificadas que contienen 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10 carbonos, más preferiblemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los varios isómeros de los mismos de cadenas ramificadas, y similares así como también, tales grupos que incluyen de 1 a 4 substituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, acoxi, arilo, ariloxi, arilo(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino substituido opcionalmente, hidroxil, hidroxialquilo, acilo, alcanilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloheteroalquilo, arilheteroarilo, arilalcóxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcóxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloalquilo" como se empleó aquí, solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo monociclicalquilo, bicicliclialquilo y tricicliclialquilo, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferiblemente de 3 a 10 carbonos formando el anillo y los cuales pueden ser fusionados a 1 o 2 anillos aromáticos, como se describe para el arilo, el cual incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,

15



20

cualquiera de los grupos pueden ser substituidos opcionalmente con 1 a 4 substituyentes tal como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano,

25

150

tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo.

El término "cicloalquenilo" como se empleó aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Ejemplarmente, los grupos de cicloalquenilos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo, y cicloheptadienilo, los cuales pueden ser sustituidos opcionalmente como se define para cicloalquilo.

El término "alcanolio" como se usó aquí solo o como parte de otros grupos se refiere a alquilo ligado a un grupo carbonilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo inferior" como se usó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas rectas y ramificadas de 2 a 8 carbonos, y el término "alquenilo" como se usó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas ramificadas de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y más

2
51

preferiblemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, los cuales incluyen uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-
5 hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y los cuales puede ser sustituidos opcionalmente con 1 a 4 substituyentes,
10 específicamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o
15 cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo inferior" como se usó aquí por sí
20 mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadenas rectas y ramificadas de 2 a 8 carbonos y el término "alquinilo" como se usó por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena recta y ramificada de 2 a 20
25 carbonos, preferiblemente 2 a 12 carbonos, y más

preferiblemente 2 a 8 carbonos en la cadena normal, los cuales incluyen un triple enlace en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-
5 heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y las cuales pueden ser sustituidos opcionalmente con 1 o 4 substituyentes, específicamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo,
10 arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxil, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

15

Los términos "arilaquilo", "arilalquenilo" y "arilalquinilo" usados solos o como parte de otros grupos, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo como se describe anteriormente, que tienen un
20 substituyente arilo.

Cuando los grupos alquilo como se definen anteriormente tienen enlaces únicos para unirse a otros grupos a dos átomos de carbono diferentes, son llamados
25 grupos "alquilenos" y pueden ser substituidos



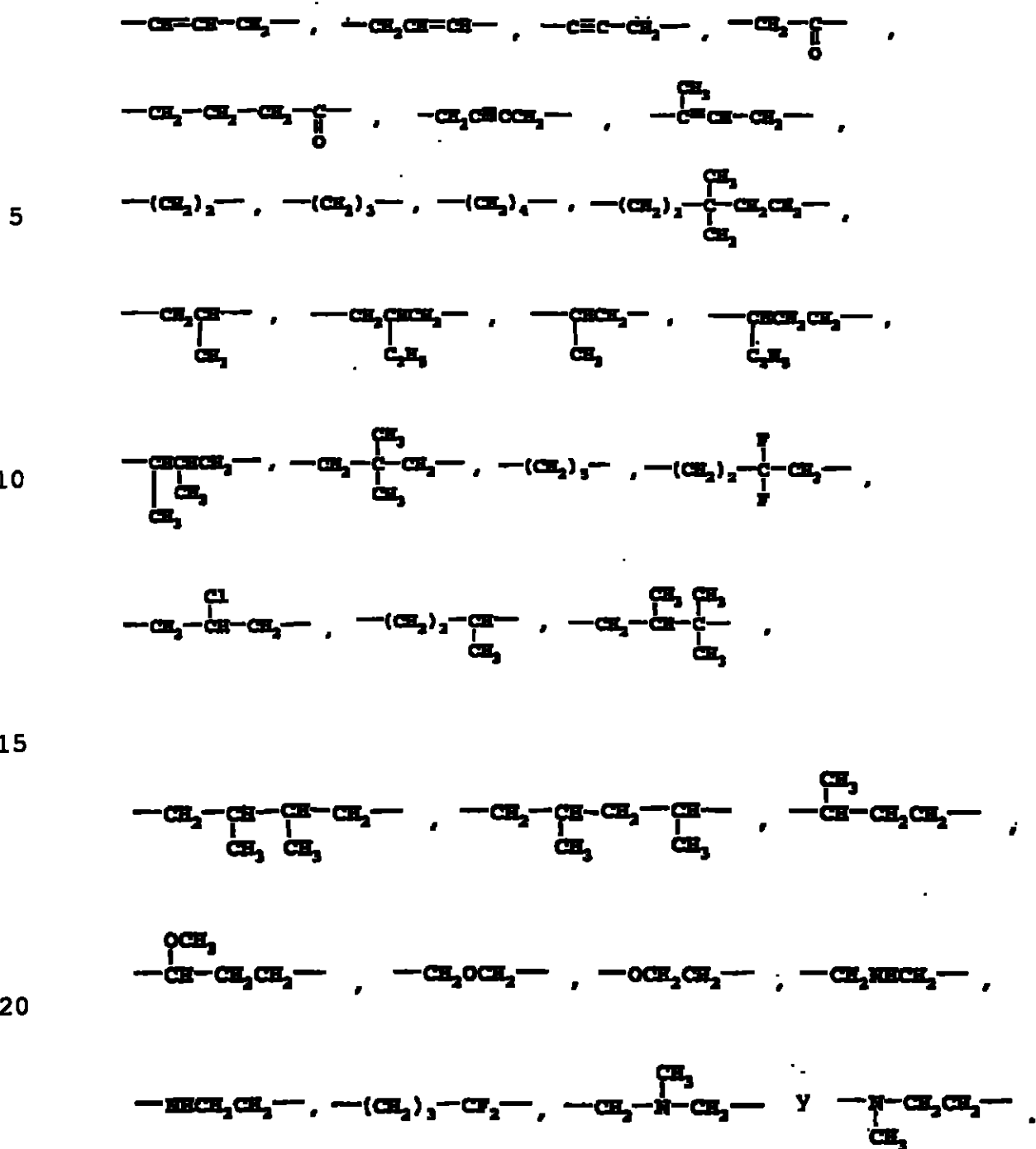
opcionalmente como se define anteriormente para "alquilo".

5 Cuando los grupos de alquenilo como se definen anteriormente y los grupos alquinilo como se definen anteriormente, respectivamente, tienen enlaces únicos para unirse a dos diferentes átomos de carbono, son llamados "grupos alquenilenos" y "grupos alquinilenos", respectivamente, y pueden ser
10 sustituidos opcionalmente como se define anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

Los grupos adecuados de alquilenos, alquenileno o alquinileno, $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$ (donde p es 1
15 a 8, preferiblemente 1 a 5, y m es 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, los cuales incluyen grupos de alquilenos, alquenileno o alquinileno) como se definen aquí, pueden incluir opcionalmente 1, 2, o 3 substituyentes los cuales incluyen alquilo, alquenilo,
20 halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, tioalquilo, ceto, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilcarbonilamino o alquilcarboniloxi.

Los ejemplos de $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$, alquilenos,
25 alquenileno y alquinileno incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,

54





El término "halógeno" o "halo" como se usó aquí sólo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo, con cloro o flúor siendo preferidos.

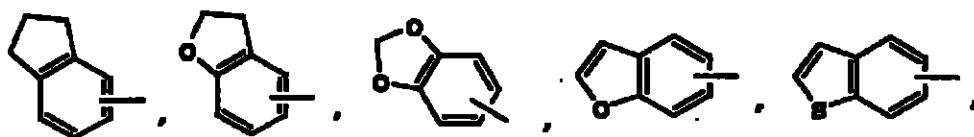
5 El término "iones de metal" se refiere a iones de metal álcalis tal como sodio, potasio o litio y iones de metales alcalino térreos tal como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

A menos que se indique de otro modo, el
10 término "arilo" o "Arilo" como se emplean aquí, solos o como parte de otros grupos se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo que incluyen 1-naftilo y 2-naftilo)
15 y más opcionalmente pueden incluir uno o tres anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo por ejemplo

20

25

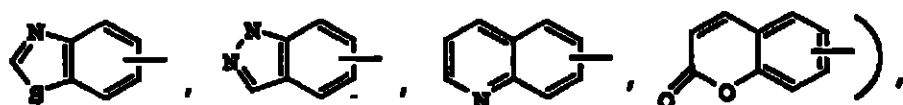
~~56~~
56



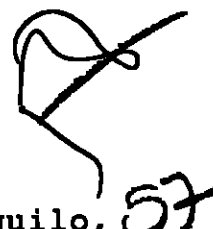
5



10



y pueden ser sustituidos opcionalmente a través de
átomos de carbono disponibles con 1, 2, o 3 grupos
15 seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo,
haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo,
trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo,
cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo,
cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo,
20 arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi,
alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo,
aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo,
heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,
heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro,
25 ciano, amino, amino sustituido, en donde el amino



incluye 1 o 2 substituyentes (los cuales son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los substituyentes de alquilo expuestos aquí.

A menos que se indique de otro modo, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se emplean aquí solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores, ligados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique de otro modo, el término "amino substituido" como se emplea aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a amino substituido con uno o dos substituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo,



hidroxialquilo, alcoxialquilo y thioalquilo. Estos
substituyentes además pueden ser substituidos con un
ácido carboxílico y/o cualquiera de los
substituyentes de alquilo como se exponen
5 anteriormente. Además, los substituyentes de amino se
pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al cual
están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-
piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-
tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-
10 piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-
diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-
piperidinilo, o 1-azepinilo, substituidos opcionalmente
con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o
hidroxi.

15 A menos que se indique de otro modo, el
término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o
"aralquiltio" como se emplean aquí, solos o como parte
de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos
alquilo, aralquilo o arilo anteriores, ligados a un
20 átomo de azufre.

A menos que se indique de otro modo, el
término "alquilamino inferior", "alquilamino",
"arilamino", o "arilalquilamino" como se emplean aquí
solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de
25 los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores,

~~10~~
659

ligados a un átomo de nitrógeno.

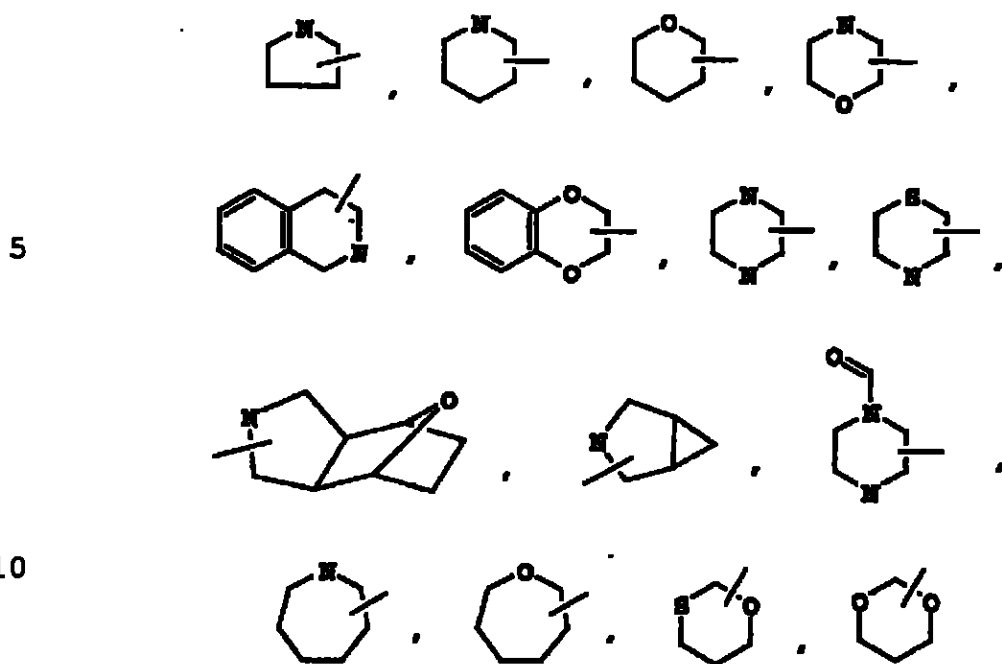
A menos que se indique de otro modo, el término "acilo" como se empleó aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, como se define aquí, se refiere a

5

un radical orgánico ligado a un grupo $\left(\begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$ carbonilo; los ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los substituyentes de alquilo unidos a un carbonilo, tal como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, 10 heteroarilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y los similares.

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloheteroalquilo" como se empleó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo 15 saturado o parcialmente insaturado de 5-, 6- o 7-miembros, el cual incluye 1 a 2 heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, ligados a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, en donde es posible, opcionalmente vía el reticulador $(\text{CH}_2)_p$ (en donde p es 20 1, 2 o 3), tal como

60



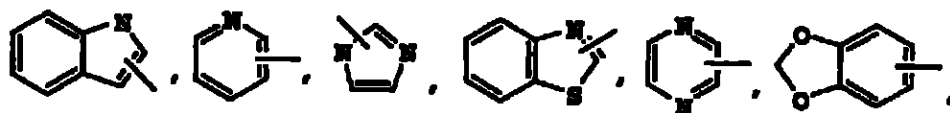
y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1
 15 a 4 substituyentes tal como alquilo, halo, oxo y/o
 cualquiera de los alquilo substituyentes expuestos
 aquí. Adicionalmente, cualquiera de los anillos del
 cicloheteroalquilo pueden ser fusionados por un anillo
 de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o
 20 cicloheteroalquilo.

A menos que se indique de otro modo, el
 término "heteroarilo" como se empleó aquí sólo o como
 parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de
 5- o 6- miembros el cual incluye 1, 2, 3 o 4
 25 heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y

2
61

tales anillos están fusionados a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo cicloheteroalquilo (por ejemplo benzotiofenilo, indolilo), e incluyen N-oxidos posibles. El grupo heteroarilo puede incluir
 5 opcionalmente 1 o 4 sustituyentes tal como cualquiera de los sustituyentes alquilo expuesto anteriormente. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen los siguientes:

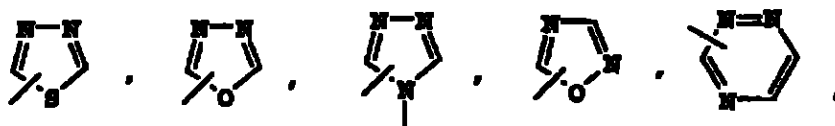
10



15



20



y los similares.

El término "cicloheteroalquilalquilo" como se usó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a
 25 grupos cicloheteroalquilo como se define anteriormente,



ligados a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se empleó aquí sólo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente ligado a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena $-(CH_2)_p-$, alquileno o alquenileno como se definió anteriormente.

El término "carbociclo o heterociclo con cinco, seis o siete elementos" como se empleó aquí se refiere a grupos cicloalquilo o cicloalquenilo como se define anteriormente o grupos heteroarilo o grupos cicloheteroarilo como se define anteriormente, tal como tiadiazol, tetrazol, imidazol, u oxazol.

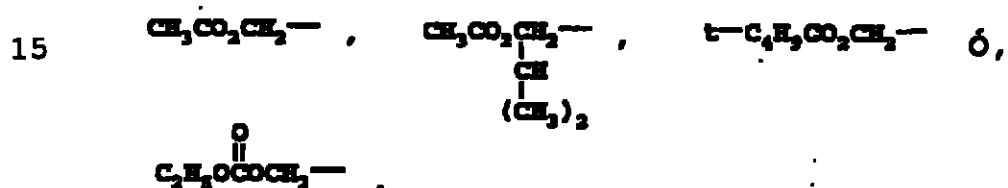
El término "polihaloalquilo" como se empleó aquí se refiere a un grupo "alquilo" como se definió anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

El término "polihaloalquiloxi" como se usó aquí se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se definió anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes de halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2O , CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

64
63

El término "ésteres de profármacos" como se
 empleó aquí incluye ésteres y carbonatos formados al
 hacer reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de
 fórmula I con agentes de acilación alquilo, alcoxi, o
 5 arilo substituido, empleando procedimientos conocidos
 por aquellos expertos en la técnica para generar
 acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y
 similares. Además, los ésteres de profármacos los
 cuales son conocidos en la técnica para los ésteres de
 10 ácido carboxílico y fósforosos, tal como metilo, etilo,
 benzilo y similares.

Ejemplos de tales ésteres de profármacos
 incluyen



20 Cuando los compuestos de estructura I están en
 forma de ácidos, estos pueden formar una sal
 farmacéuticamente aceptable tal como las sales de
 metales de álcalis tal como litio, sodio o potasio,
 sales de metales alcalino térreos tal como calcio o
 25 magnesio también como zinc o aluminio y otros cationes

1
64

tal como amonio, colina, dietanolamina, lisina (D o L), etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), N-metilglucosamina (NMG), trietanolamina y deshidroabietilamina.

5 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención actual están contemplados ya sea en mezclas o en forma pura o substancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos a cualquiera de los átomos de
10 carbono que incluyen uno cualquiera de los substituyentes R. Consecuentemente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procesos de preparación pueden utilizar racematos,
15 enantiómeros o diastereómeros como materiales iniciadores. Cuando los productos diastereoméricos o enantioméricos son preparados, pueden ser separados por métodos convencionales por ejemplo, por cristalización cromatográfica o fraccional.

20 Cuando se desea, los compuestos de estructura I pueden ser usados en combinación con uno u más de otros tipos de agentes antibiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos, los cuales pueden ser administrados oralmente en la misma forma de
25 dosificación, en una forma de dosificación oral

separada o por inyección.

El otro tipo de agente antidiabético el cual puede ser empleado opcionalmente en combinación con el inhibidor SGLT2 de fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más
5 agentes antidiabéticos o agentes antihiperglicémico que incluyen secretadores de la insulina o sensibilizadores de la insulina, u otros agentes antidiabéticos, que tienen preferiblemente un mecanismo de acción diferente de la inhibición de SGLT2 y pueden incluir biguanidas,
10 sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas PPAR γ , tal como tiazolidinodionas, inhibidores α P2, agonistas duales PPAR α/γ , inhibidores de la peptidasa IV de dipeptidilo (DP4), y/o meglitinidos, así como también insulina, y/o péptido-1 parecido a la glucagona
15 (GLP-1), inhibidores PTP1B, inhibidores de fosforilasa glicogenó y/o inhibidores gluco-6-fosfatasa.

Los otros tipos de agentes terapéuticos los cuales pueden ser empleados opcionalmente en combinación con los inhibidores SGLT2 de fórmula I que
20 incluyen agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes antiplaquetas, agentes antiarteroeclerosis y/o agentes que disminuyen los lípidos.

Los inhibidores SGLT2 de fórmula I pueden
25 también ser empleados opcionalmente en combinación con

15X
066

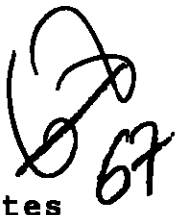
agentes para el tratamiento de complicaciones de diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores PKC y/o inhibidores AGE.

Se cree que el uso de los compuestos de estructura I en combinación con 1, 2, 3 o más de otros agentes antidiabéticos producen resultados antihiperglicémicos mayores que los posibles a partir de cada uno de esos medicamentos solos y producen efectos antiperglicémicos mayores que el de los aditivos combinados por estos medicamentos.

El otro agente antidiabético puede ser un agente oral antihiperglicémico, preferiblemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferiblemente metformina HCl.

Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la estructura I será empleados en una proporción de peso a biguanida dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.1:1 hasta aproximadamente 5:1.

El otro agente antidiabético puede preferiblemente también ser una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la Patente Estadounidense No. 4,379,785), glizipida, gliclazida o clorpropamida,



otras sulfonilureas conocidas y otros agentes antihiperglicémicos los cuales actúan en el canal dependiente de ATP de las células- β , con gliburida y glipizida siendo preferidas, las cuales pueden ser
5 administradas del mismo modo o en forma de dosificación oral separadas.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso a la sulfonilurea en el rango de aproximadamente 0.01:1 hasta
10 aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

El agente oral antidiabético puede también ser un inhibidor de la glucosidasa tal como acarbosa (descrita en la Patente Estadounidense No. 4,904,769) o
15 miglitol (descrito en la Patente Estadounidense No. 4,639,436), los cuales pueden ser administrados del mismo modo o en forma de dosificación oral separada.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso del inhibidor de glucosidasa dentro del rango de aproximadamente 0.01:1
20 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.5:1 hasta aproximadamente 50:1.

Los compuestos de la estructura I pueden ser empleados en combinación con un agonista PPAR y tal.
25 como un agente antidiabético oral de tiazolidinodiona u

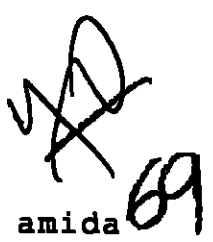
68

otros sensibilizadores de insulina (los cuales tienen un efecto sensitivo de insulina en pacientes NIDDM) tal como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin®, descrita en la Patente Estadounidense No. 4,572,912),
5 rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda),
Mitsubishi's MCC-555 (descrita en la Patente Estadounidense No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501
10 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la estructura I serán empleados en una proporción de peso de la
15 tiazolidinodiona en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

Las sulfonilureas y tiazolidinodionas en
20 cantidades de menos de aproximadamente 150 mg del agente antidiabético oral, pueden ser incorporadas en una sola tableta con los compuestos de estructura I.

Los compuestos de la estructura I pueden también, ser empleados en combinación con un agente
25 antihiperглиcémico tal como insulina o con el peptido-1



(GLP-1) parecido a la glucagona, tal como la amida GLP-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1 (7-37) (como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,614,492 por Habener, la descripción de la cual es incorporada aquí por referencia), así como también AC2993 (Amylen) y LY-315902 (Lilly), la cual puede ser administrada vía inyección, intranasal, o por dispositivos transdermales o bucales.

Donde está presente, la metformina, las sulfonilureas, tal como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa, acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden ser empleadas en las formulaciones como se describe anteriormente y en cantidades y dosificaciones indicadas en la Physician's Desk Reference (PDR).

Donde está presente, la metformina o la sal de las mismas pueden ser empleadas en cantidades dentro del rango de aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2000 mg por día, las cuales pueden ser administradas en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces diariamente.

Donde está presente, el agente anti-diabético tiazolidinodiona puede ser empleado en cantidades

dentro del rango de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 2000 mg/día el cual puede ser administrado en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces por día.

5 Donde está presente, la insulina puede ser empleada en formulaciones, en cantidades y dosis como están indicadas por la Physician's Desk Reference.

10 Donde está presente, los peptidos GLP-1 pueden ser administrados en formulaciones bucales orales, por administración nasal o parenteralmente como se describe en la Patente Estadounidense No. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224 las cuales son incorporadas aquí por referencia.

15 El otro agente antidiabético puede también ser un agonista dual PPAR α/γ tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como también aquellos descritos por Murakami et al, "A novel Insulin Sensitizer Acts As a
20 Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), y en la Solicitud provisional Estadounidense
25 No. 60/155,400, presentada el 22 de Septiembre, 1999,

(archivo del abogado LA29) descripción de la cual está incorporada aquí por referencia, empleando dosificaciones como las expuestas aquí, los cuales son compuestos designados como preferidos para usarse aquí.

5 El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor aP2 tal como se describe en la Solicitud Estadounidense Serie No. 09/391,053, presentada el 7 de Septiembre, 1999, y en la Solicitud provisional Estadounidense No. 60/127,745, presentada el 5 de
10 Abril, 1999 (archivo del abogado LA27*), empleando dosificaciones como se exponen aquí. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El otro agente antidiabético puede ser un
15 inhibidor DP4 tal como se describe en W099/38501, W099/46272, W099/67279 (PROBIODRUG), W099/67278 (PROBIODRUG), W099/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-
[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-
ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) como se
20 describe por Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cianopirrolidinas y 4-cianopirrolididas como se
25 describe por Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem.



Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosificaciones como se exponen en las referencias anteriores.

La meglitinida la cual puede ser
5 opcionalmente empleada en combinación con el compuesto de la fórmula I de la invención, puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), con repaglinida siendo preferida.

El inhibidor SGLT2 de la fórmula I será
10 empleado en proporción en peso a la meglitinida, agonista PPAR γ , agonista dual PPAR α/γ , inhibidor $\alpha P2$ o DP4, dentro del rango de aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 hasta aproximadamente 10:1.

15 El agente hipolipidémico o el agente que disminuye los lípidos, el cual puede ser empleado opcionalmente en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención, puede incluir 1,2,3 o más inhibidores MTP, inhibidores de la reductasa HMG CoA,
20 inhibidores de la sintetasa de escualeno, derivados de ácido fibrico, inhibidores ACAT, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores co-transportadores de Na^+ ileal/ácido biliar, los sobre reguladores de la actividad
25 del receptor de LDL del ácido secuestrante de la hiel,



y/o ácido nicótico y derivados de los mismos.

Los inhibidores MTP empleados aquí incluyen inhibidores MTP descritos en la Patente Estadounidense No. 5,595,872, Patente Estadounidense No. 5,739,135, 5 Patente Estadounidense No. 5,712,279, Patente Estadounidense No. 5,760,246, Patente Estadounidense No. 5,827,875, Patente Estadounidense No. 5,885,983 y en la Solicitud de Patente Serie No. 09/175,180 presentada el 20 de Octubre, 1998, ahora Patente 10 Estadounidense No. 5,962,440. Se prefieren cada uno de los inhibidores MTP descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores. Todas las solicitudes y Patentes Estadounidenses mencionadas anteriormente están incorporadas aquí por referencia.

15 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la reductasa HMG CoA, el cual incluye, pero no está limitado a, la mevastatina y otros compuestos relacionados como se describen en la Patente Estadounidense No.3,983,140, lovastatina 20 (mevinolina) y compuestos relacionados como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,231,938, pravastatina y compuestos relacionados, tal como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,346,227, simvastatina y compuestos relacionados como se 25 describen en la Patente Estadounidense No. 4,448,784 y



4,450,171. El agente hipolipidemico puede también ser el compuesto descrito en la Patente Estadounidense provisional No. 60/211,594 y 60/211,595. Otros inhibidores de la reductasa HMG CoA, los cuales pueden ser empleados aquí incluyen pero no están limitados a, fluvastatina, descritos en la Patente Estadounidense No. 5,354,772, cerivastatina descrita en la Patente Estadounidense No. 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina descrita en las Patentes Estadounidenses No. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrita en la Patente Estadounidense No. 5,011,930, visastatina Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) descrita en la Patente Estadounidense No. 5,260,440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente Estadounidense No. 5,753,675, análogos de pirazole de derivados de mevalonolactona como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se describe en la solicitud de PCT WO 86/03488, 6-[2-(substituido-pirrol-1-ilo)-alquilo]piran-2-onas y derivados de las mismas como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (un derivado de ácido 3-pentandioico substituido) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se describe en la

X
75

Solicitud de PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se describe en la Patente Francesa No. 2,596,393, 2,3-pirrol disubstituido, furano y derivados de tiofeno como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,686,237, octahidronaftalenos tal como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,499,289, ceto análogos de mevinolina (lovastatina) como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2, y derivados de piridina y quinolina descritas en la Patente Estadounidense No. 5,506,219 y 5,691,322.

Además, los compuestos del ácido fosfinico empleados en la inhibición de la reductasa HMG CoA adecuados para usarse aquí, se describen en GB 2205837.

Los inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para usarse aquí incluyen, pero no están limitados a α -fosfono-sulfonatos descritos en la Patente Estadounidense No. 5,712,396 aquellos descritos por Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, incluyendo isoprenoides(fosfinil-metilo)fosfonatos así como también otros inhibidores de la sintetasa escualeno conocidos, por ejemplo como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,871,721 y

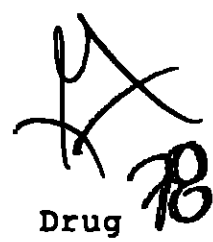
4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la sintetasa de escualeno adecuados para usarse aquí incluyen el pirofosfato de terpenoide descrito por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo de difosfato de farnesilo A y el análogo de pirofosfatos de presqualeno (PSQ-PP) como se describen por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R.W. et al, 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U de Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, Summary 48-51.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para usarse aquí incluyen, pero no están limitados a, derivados de ácido fibríco, tal como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como se describe en la Patente Estadounidense No.3,674,836, probucol y gemfibrozilo siendo preferidos, los secuentrantes de ácido de hiel tal como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), así también como lipostabilo

(Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (Derivado de azuleno), melinamina (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialimetilamina) tal como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,759,923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e iononas tal como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,027,009, y otros agentes conocidos que disminuyen el colesterol de suero.

Los otros agentes hipolipidémicos pueden ser un inhibidor ACAT tal como se describe en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of hepatic secretion of ApoB100-containing



lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug
 Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable
 alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith,
 C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-
 5 50; "ACAT inhibitors: physiologic machanisms for
 hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in
 experimental animals", Krause et al, Editor(s):
 Roffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A.,
 Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98,
 10 Publiser: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors:
 potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic
 et al, Curr. Med. Chem.(1994), 1(3), 204-25;
 "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase
 (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first
 15 water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating
 activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol
 acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of
 substituted N-phenyl-N'-[(1--
 phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced
 20 hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts:
 Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o Ts-962 (Taisho
 Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidemico puede ser un sobre
 regulador de la actividad del receptor LD2 tal como
 25 MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli



Lilly).

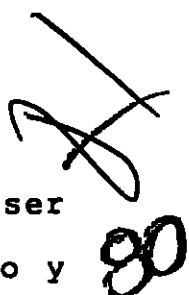
El agente hipolipidemico puede ser un inhibidor de absorción de colesterol preferiblemente de Schering-Plough SCH48461, así como también, aquellos
5 descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidemico puede ser un inhibidor co-transportador del ácido Na^+ /bilis ileal, tal como se describe en Drogas del Futuro, 24, 425-430
10 (1999).

Los agentes hipolipidemicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina.

15 Las Patentes Estadounidenses mencionadas anteriormente están incorporadas aquí por referencia. Las cantidades y dosificaciones empleadas serán como se indica en la Physician's Desk Reference y/o en las patentes expuestas anteriormente.

20 Los compuestos de la fórmula I de la invención, serán empleados en una proporción de peso al agente hipolipidemico (presentadas), dentro del rango de aproximadamente 500:1 hasta aproximadamente 1:500, preferiblemente desde aproximadamente 100:1 hasta
25 aproximadamente 1:100.



La dosis administrada debe ser cuidadosamente ajustada de acuerdo a la edad, peso y condición del paciente, también como a la ruta de administración, forma y régimen de dosificación, y a los resultados deseados.

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describe en varias patentes y solicitudes descritas anteriormente.

Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico a ser empleado, cuando es aplicable, se expondrá en la edición más reciente de la Physician's Desk Reference.

Para administración oral, un resultado satisfactorio puede ser obtenido empleando el inhibidor MTP, en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 500 mg y preferiblemente desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces por día.

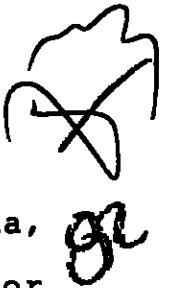
Una forma de dosificación oral preferida, tal como las tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor MTP en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400

mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces por día.

Para la administración oral, un resultado satisfactorio puede obtenerse empleando un inhibidor de la reductasa HMG CoA, por ejemplo pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en la Physician's Desk Reference, tal como en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 200 mg.

El inhibidor sintetasa de escualeno puede ser empleado en dosificaciones en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la reductasa HMG CoA, en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 mg y más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 mg.



Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la sintetasa de escualeno en una cantidad de aproximadamente 10 hasta 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200 mg.

El otro agente hipolipidemico puede también ser un inhibidor de la lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de la 15-lipoxigenasa (15-LO), tal como los derivados de benzimidazol, como se describe en WO 97/12615, los inhibidores 15-LO como se describen en WO 97/12613, isotiazolonas como se describen en WO 96/38144 e inhibidores 15-LO como se describen por Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Desing, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de la fórmula I y el agente hipolipidemico pueden ser empleados juntos, en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separada tomadas al mismo tiempo.



Las composiciones descritas anteriormente pueden ser administradas en las formas de dosificación como se describieron anteriormente en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser administrada recomendable iniciar un paciente con una combinación de dosis bajas y trabajar gradualmente hasta una combinación de dosis altas.

Los agentes hipolipidemicos preferidos son pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y rosuvastatina.

Cuando el otro tipo de agente terapéutico, el cual puede ser opcionalmente empleado con el inhibidor SGLT2 de la fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad que puede incluir un agonista adrenergico beta 3, un inhibidor lipasa, un inhibidor de recaptación de la serotonina (y dopamina), un fármaco beta receptor de la tiroides, una gente anoréxico, un agonista NPY, un análogo Leptin y/o un agonista MC4.

El agonista adrenergico beta 3 el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648

(Pfizer) u otro agonista beta 3 conocido como se describe en las Solicitudes de Patentes Estadounidense Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, con AJ9677, L750,355 y 5 CP331648 siendo preferidas.

El inhibidor de lipasa el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser orliestat o ATL-962 (Alisima), con orliestat siendo preferido.

10 El inhibidor de recaptación de la serotonina (y dopamina) el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axoquina
15 (Regeneron), con sibutramina y topiramato siendo preferidos.

El compuesto beta receptor de la tiroides, el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser
20 un ligando receptor de la tiroides, como se describe en WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), se prefiere con los compuesto de las solicitudes de KaroBio.

El agente anoréxico el cual puede ser
25 opcionalmente empleado en combinación con un

compuesto de fórmula I, puede ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, se prefiere con dexamfetamina.

Los varios agentes anti-obesidad descritos anteriormente pueden ser empleados en la misma forma de dosificación con el compuesto de fórmula I o en diferentes formas de dosificación, en dosificaciones y regimenes conocidos de manera general en la técnica o en el PDR.

Los ejemplos de los agentes antiplaquetas, los cuales pueden ser empleados opcionalmente en combinaciones de esta invención incluyen abciximab, ticlopidina, eptifibatida, dipiridamol, aspirina, anagrelida, tirofiban y/o clopidogrel.

Los ejemplos de los agentes antihipertensivos, las cuales pueden ser empleados opcionalmente en combinación de esta invención incluye inhibidores ACE, antagonistas de calcio, bloqueadores alfa, diuréticos, agentes que actúan centralmente, antagonistas angiotensin-II, bloqueadores beta e inhibidores vasopectidasa.

Los ejemplos de inhibidores ACE incluyen lisinoprilo, enalaprilo, quinaprilo, benazeprilo, fosinoprilo, ramiprilo, captoprilo, enalaprilat, moexipril, trandolapril y peridindoprilo; los

ejemplos de antagonistas de calcio incluyen
amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamil,
felodipina, nisoldinipina, isaradipina y
nicardipina; los ejemplos de bloqueadores alfa
5 incluyen terazosina, ~~doxazosina~~ y prazosina; los
ejemplos de diuréticos incluyen clorhidrato de
tiazida, torasemida, furosemida, spironolactona y
indapamida; los ejemplos de agentes que actúan
centralmente incluyen clinidina y guanfacina; los
10 ejemplos de antagonistas angiotensin-II incluyen
losartano, valsartano, irbesartan, candesartan y
telmisartan; los ejemplos de bloqueadores beta
incluyen metoprolol, propranolol, atenolol,
carvedilol y sotalol; y los ejemplos de inhibidores
15 de vasopéptidasa incluyen omapatrilato y
gemopatrilato.

Para llevar a cabo el método de la
invención, una composición farmacéutica será
empleada que contiene los compuestos de la
20 estructura I, con o sin otro agente anti-diabético
y/o un agente antihiperlipidémico, u otro tipo de
agente terapéutico, en asociación con un vehículo o
diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica
podrá ser formulada empleando un vehículo sólido o
25 líquido convencional, o diluyentes y aditivos

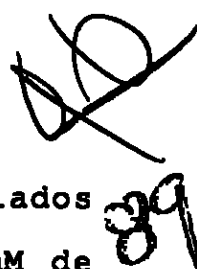
farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado. Los compuestos podrán ser administrados a especies de mamíferos que incluye humanos, monos, perros, etc. por una ruta oral, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, granulados o polvos o podrán ser administrados por una ruta parenteral en la forma de preparaciones inyectables o podrán administrarse intranasalmente o en parches transdermicos. Las dosis para adultos son preferiblemente entre 10 y 2,000 mg por día, los cuales podrán ser administrados en una sola dosis o en forma de dosis individual de 1-4 veces por día.

Una preparación típica inyectable se produce por la colocación asépticamente de 250 mg de compuestos de la estructura I, en un frasco, congelados, secados y sellados asépticamente. Para el uso, los contenidos del frasco son mezclados con 2 mL de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La actividad del inhibidor SGLT2 de los compuestos de la invención es determinada por el uso de un sistema de ensayo como el mostrado a continuación.

Ensayo para la Actividad de SGLT2

Se clonó la secuencia ARNm para el SGLT2 humano (GenBank #M95549) por transcripción inversa y se amplificó a partir del ARNm del riñón humano, usando técnicas de biología molecular estándar. La secuencia de ADNc se transfectó establemente en células CHO y se ensayaron los clones esencialmente para su actividad SGLT2, como se describe en Ryan et al. (1994). La evaluación de la inhibición de la actividad SGLT2 en una línea celular clonalmente seleccionada, se realizó esencialmente como se describe en Ryan et al., con las siguientes modificaciones. Las células se hicieron crecer en placas de 96 pozos por 2-4 días a 75,000 o 30,000 células por pozo en una mezcla de nutriente F-12 (Ham's F-12), 10 % de suero de bovino fetal, 300 ug/ml de Geneticina y estreptomycin-penicilina. A confluencia, las células se lavaron dos veces con 10 mM Hepes/tris, pH 7.4, 137 mM de N-metil-D-glucamina, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl₂, 1.2 mM de MgSO₄. Las células fueron incubadas con 10 µM [¹⁴C]AMG y 10 µM del inhibidor (DMSO final = 0.5%) en 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM de NaCl, 5.4 mM de KCl, 2.8 mM de CaCl₂, 1.2 mM de MgSO₄ a 37°C por 1.5



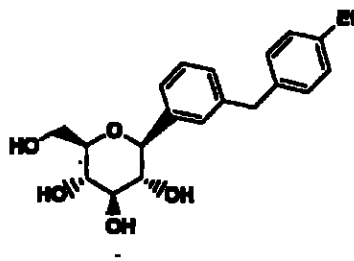
horas. Los ensayos de incorporación fueron enfriados rápidamente con hielo 1X PBS que contenía 0.5 mM de florizina y las células fueron entonces sometidas a lisis con 0.1% de NaOH. Después de la adición del fluido de escintilación MicroScint, las células se dejaron sacudir por 1 hora y después se cuantificaron [^{14}C]AMG en un contador de escintilación TopCount. Los controles se realizaron con y sin NaCl. Para la determinación de los valores EC_{50} , 10 concentraciones del inhibidor se usaron durante 2 intervalos largos en el rango de respuesta apropiada y las laminillas por triplicado se promediaron en conjunto.

Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zanger RA y Torok-Storb B. 1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney (por sus siglas en inglés, una línea de células epiteliales del tubulo proximal inmortalizadas, del riñón normal de humano adulto). Kidney International 45: 48-57.

Los siguientes Ejemplos realizados representan modalidades preferentes de la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en

grados centígrados a menos que se indique de otro modo.

5

Ejemplo 1

10

A. 3-Bromo-4'-etilbencilhidrol

15

Las versiones de Mg seco (4.4 g, 0.178 mol) bajo Argón se agitaron toda la noche, después de lo cual se añadió 100 mL de Et₂O seco seguido por la adición durante 1 hora de p-bromoetilbenceno (22 g, 0.119 mol) en 20 mL de Et₂O. (En el caso de que la reacción no se inició, se añadió 0.5 ml de 1,2-dibromoetano). Después de la agitación durante la noche, se añadió lentamente m-bromobenzaldehído (11 g, 0.06 mol) en 20 mL de Et₂O. La solución ligera resultante se monitoreo por HPLC durante 4-6 horas para determinar cuando se completa. La reacción,

20

25

2

después se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron usando un evaporador rotatorio. El aceite amarillo resultante se cromatografio en gel de sílice usando 5% de EtOAc /hexano para eluir impurezas no polares y 7-9% de EtOAc /hexano para eluir 12.4 g (71%) de 3-bromo-4'-etilbecidrol como un aceite amarillo ligero.

10

B. 3-bromo-4'-etilbencidrol

A una solución agitada a -30°C de la parte A 3-bromo-4'-etilbencidrol (12.4 g, 0.0426 mol) en 120 mL de MeCN , se le agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.04 g, 0.0426 mol) seguido por Et_3SiH (9.9 g, 0.852 mol). La reacción obscura después de la agitación por 1 hora a -30°C , se calentó lentamente a -5° . Cuando se completo por tlc, la reacción se enfrió rápidamente por adición de K_2CO_3 acuoso saturado. Después de la adición de 100 mL de H_2O , la mezcla se extrajo con Et_2O 3x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración usando un evaporador rotatorio, el 3-

25

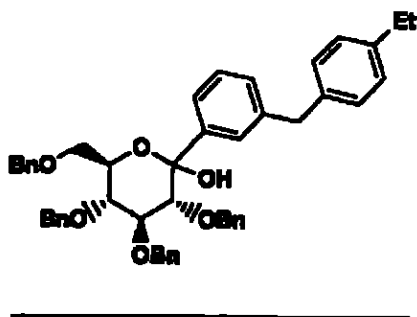
Handwritten signature and initials.

bromo-4'-etilidifenil-metano (11.17 g, 95%) se obtuvo como un aceite amarillo ligero que se usó sin purificación adicional.

5

C.

10



A una solución agitada a -78° de la parte B
15 3-bromo-4'-etilidifenilmetano (10.9 g, 0.04 mol) en
100 mL de THF seco bajo Argón, se agrego 25.7 mL de
1.7 M t-BuLi en hexano durante 20 minutos. Después
de 1 hora se agrego durante 15 minutos 2,3,4,6-
tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (23.5 g, 0.0437 mol)
20 en 30 mL de THF. La solución se agitó por 1 hora a
 -78° antes de enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso
saturado. Después del calentamiento a 20° , la
reacción se diluyó 2 veces con EtOAc antes de ser
lavada con H_2O seguida por salmuera. Después del
25 secado sobre Na_2SO_4 y la concentración usando un

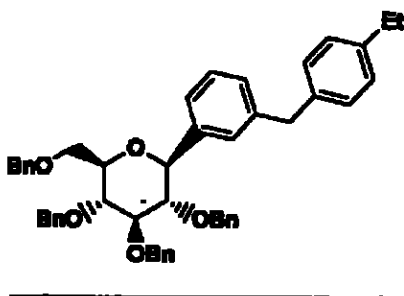
93

evaporador rotatorio, se obtuvieron 29.2 g del lactol del titulo deseado, como un jarabe incoloro este se realizo más adelante sin purificación adicional.

5

D.

10

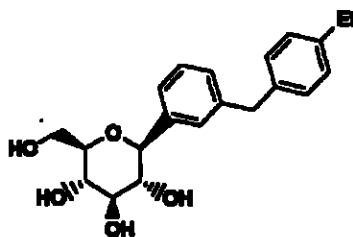


A una solución agitada a -30° de la parte C
15 lactol (29.1 g, 0.04 mol) en 100 mL de MeCN se
agrego $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.62 g, 0.04 mol) seguido por Et_3SiH
(9.21 g, 0.08 mol). Después de 2 horas, cuando el
tlc mostró la reacción completa, se añadió K_2CO_3
acuoso saturado y la suspensión se agitó por 1 hora
20 a 20° antes de la dilución con H_2O y Et_2O . Las capas
orgánicas combinadas de 3 extracciones de Et_2O se
lavarón con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se
concentraron usando un evaporador rotatorio para un
rendimiento de 28.3 g de un jarabe amarillo ligero.
25 Se cromatografió en gel de sílice con 5% de

EtAOc/hexano para eluir impurezas no polares seguido
lentamente por el anómero beta deseado y después el
anómero alfa. Las fracciones enriquecidas en el
anómero beta podrán ser además purificados ya sea
5 por tratamiento con hexano o por recristalización de
EtOH para proporcionar 6 g del C-glucosido beta de
tetra-O-bencilo del titulo deseado. (Nota: cuando
Et₃SiH es el agente reductor, una mezcla del anómero
beta/alfa 5:1 se obtiene mientras que cuando iPr₃SiH
10 es substituido, se obtiene una mezcla 30:1.)

E.

15



Una solución de la parte D C-glucosido
20 tetra-O-bencilo (2.4 g, 3.35 mol) en EtOAc (100 mL),
que contiene 10 % de Pd(OH)₂/C (0.35 g) se agitó
durante la noche bajo 1 atmósfera de H₂O. Después
del HPLC mostrado la reacción se completó, el
catalizador se filtro y el solvente se removi6
25 usando un evaporador rotatorio para obtener 1.1 g

~~90~~
95

del beta C-glucosido deseado (92%) como un sólido cristalino blanco.

Tiempo de retención de HPLC: 7.04 minutos,
5 100 % puro, columna YMC S5 C-18 4.6x50, 2.5 minutos,
detección a 220 nm; 8 minutos gradiente 0-100% B
mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10%
MeOH/H₂O + 0.2 % H₃PO₄. Solvente B: 90 % MeOH/H₂O +
0.2 % H₃PO₄.

10

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 2H,
J = 4.95 Hz), 7.1-7.0 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, J = 9.3
Hz), 3.91 (s, 2H), 3.9 (dd, 1H, J = 2.2, 11 Hz),
3.68 (dd, 1H, J = 5.5, 11.5 Hz), 3.5-3.35 (m, 4H),
15 2.57 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 143, 142.8, 141, 140,
129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 126.7, 83.8,
82.3, 79.9, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 29.4, 16.2.

20

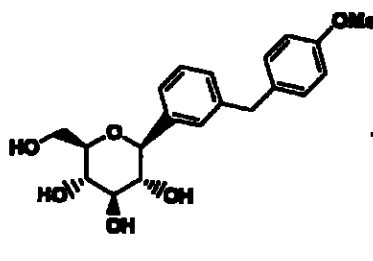
Análisis calculado para C₂₁H₂₆O₅ LC-MS [M+NH₄] 376;
Encontrado 376.

25

OK
96

Ejemplo 2

5

A. 3-bromo-4'-metoxibenzhidrol.

10

A una solución agitada a -78° de m-dibromobenceno (70.9 g, 0.3 mol) en 200 mL de THF seco bajo Ar, se agregó 117 mL de 2.56 M n-BuLi (0.3 mol) en hexano durante 10 minutos. Después de 30 minutos, se agregó p-metoxibenzaldehído (27.2 g, 0.02 mol) en 50 mL de THF durante 20 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78° (se completó por tlc) antes de enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado. Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con EtOAc antes de ser lavada con H_2O seguido por salmuera. Después se seco sobre Na_2SO_4 y se concentró usando un evaporador rotatorio, se obtuvieron 103 g de 3-bromo-4'-metoxibencidrol como un aceite amarillo, que se realizó más adelante sin purificación adicional.

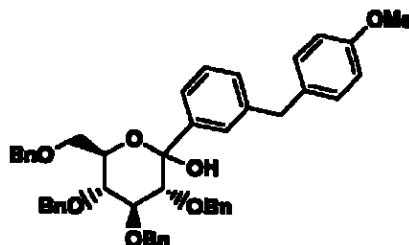
97

B. 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano

A una solución agitada a -40° de la parte
cruda A 3-bromo-4'-metoxibencidrol (103 g, 0.2 mol)
5 en 300 mL de MeCN se agrego Et_3SiH (64 mL, 0.4 mol)
seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (27.7 g, 0.2 mol). Cuando se
completó por tlc, la reacción se enfrió rápidamente
por la adición de K_2CO_3 acuoso saturado (25 mL).
Después de la adición de 100 mL de H_2O , la mezcla se
10 extrajo con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas
se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 .
Después se concentraron usando un evaporador
rotatorio, el título crudo 3-bromo-4'-
metoxidifenilmetano (92 g) se cromatografió en gel
15 de sílice usando 9 % de EtOAc/hexano para eluir 17 g
de un producto limpio seguido por fracciones menos
puras.

C.

20



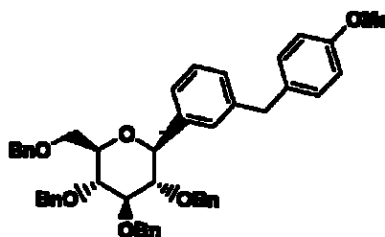
25

99

A una solución agitada a -78° de la parte B 3-bromo-4'-metoxidifenilmetano (9.6 g, 0.035 mol) en 50 mL de THF seco bajo Ar, se agregaron 14 mL de 2.5 M de *n*-BuLi en hexano durante 5 minutos. Después de 5 30 minutos de agitación, se añadió 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (12.5 g, 0.023 mol) en 20 mL de THF durante 10 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78° después de lo cual el análisis tlc indicó que la reacción se completó. Después de 10 enfriarse rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado (25 mL) y calentamiento a 20° , la reacción se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavo con H_2O seguido por salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4 y concentración usando un evaporador 15 rotatorio, el lactol del título deseado se cromatografio en gel de sílice usando 12.5 % de EtOAc/hexano para eluir 8.1 g de >90% de lactol seguido por 9.7 g de pureza >80%.

20

D.

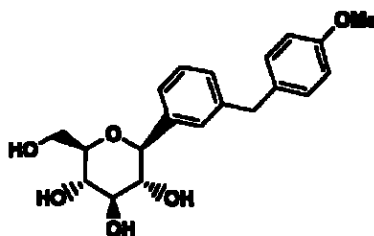


25

94

A una solución agitada a -40° de la parte C lactol (7.8 g, 0.019 mol) en 100 mL de MeCN, se agrego Et_3SiH (3.42 mL, 0.04 mol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.37 mL, 0.02). Después de 1 hora, cuando el tlc mostró que la reacción se completó, se agregó K_2CO_3 acuoso saturado (10 mL) y la suspensión se agitó 1 hora a 20° , previó a la extracción de 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron usando un evaporador rotatorio para proporcionar 8 g del producto crudo. Se cromatografio en gel de sílice con 5% EtOAc/hexano eluyendo impurezas no polares seguido por 0.92 g de C-glucosido β -tetra-O-bencilo del título puro, seguido por 6.5 g que contiene ambos anómeros.

E.



20

Las dos fracciones anteriores del compuesto de la parte D fueron hidrogenadas separadamente

sobre 10% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2% por peso) durante toda la noche a 1 atmósfera de H_2 en EtOAc (12.5 mL/ g del compuesto de la parte D). Después de la filtración y remoción del solvente, el producto de la
5 hidrogenólisis de las fracciones mixtas se purificó por HPLC preparativo, usando una columna de fase inversa YMC S10. El material combinado proporcionó 1.85 g del anómero β puro como un sólido blanco.

Tiempo de retención HPLC: 6.04 minutos,
10 columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nm; gradiente 8 minutos 0-100% B mantener 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% MeOH/ H_2O + 0.2% de H_3PO_4 . Solvente B: 90% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 .

15

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, $J = 3\text{Hz}$), 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 4.08 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.88 (s, 2H), 3.75 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, $J = 12, 3\text{Hz}$),
20 3.4 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 158.6, 142.1, 140.2, 133.8, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 125.8, 82.9, 81.3, 79.0, 75.5, 71.1, 62.5, 55.1, 41.1.

25

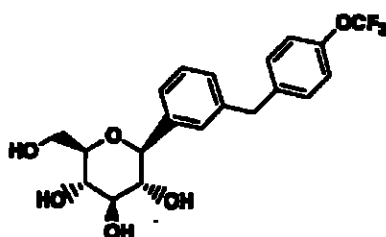
Análisis calculado para $C_{20}H_{24}O_6$ LC-MS (M-H) 359,
Encontrado 359.

(Handwritten signature)
61

5

Ejemplo 3

10



A.

15



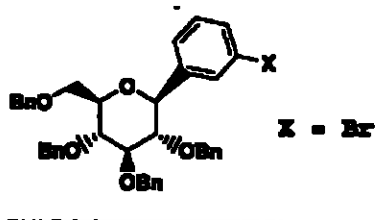
A una solución agitada a -78° de *m*-dibromobenceno (12.6 g, 53 mol) en 50 mL de THF seco bajo Ar, se añadió 20 mL de 2.56 M de *n*-BuLi (51 mmol) en hexano durante 10 minutos. Después de 40 minutos, se añadió 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (12 g, 22 mol) en 30 mL de THF durante 15 minutos. La solución se agitó por 1 hora a -78° (completa por tlc) previó al enfriamiento rápido con 25 NH_4Cl acuoso saturado (40 mL). Después del

102

calentamiento a 20°, la reacción se diluyó en 2 partes con EtOAc previó al lavado con H₂O seguido por salmuera. Después del secado sobre Na₂SO₄ y la concentración usando un evaporador rotatorio, se
 5 obtuvo 20 g de lactol del título crudo como un aceite, este se realizo más adelante sin purificación adicional.

B.

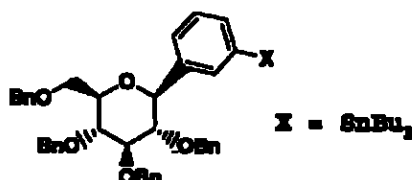
10



15 A una solución agitada a -45° de la parte
 cruda A lactol (20 g, 0.2 mol) en 60 mL de MeCN, se
 agregó Et₃SiH (7.8 mL, 45 mmol) seguido por la
 adición lenta durante 20 minutos de BF₃•Et₂O (4.2 mL,
 22 mmol). Cuando se completó por tlc después de una
 20 hora, la reacción se enfrió rápidamente por adición
 de K₂CO₃ acuoso saturado (25 mL) y la mezcla se
 extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas
 se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se
 concentraron usando un evaporador rotatorio. El
 25 aceite resultante se trituró con 50 mL de hexano con

lo cual, el sólido precipitó después de permanecer por 1 hora. Este material se colectó por filtración, se lavo con hexano frío dos veces y se secó con aire para proporcionar 8.9 g del β -m-bromofenil-C-glucosido del título deseado.

C.



10

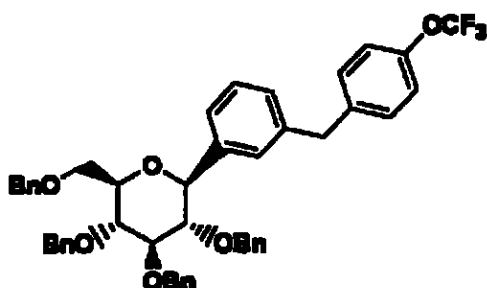
A una solución de la parte B C-glucósido de β -m-bromofenilo (1.36 g, 2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.06 mmol) y hexabutildiestanano (2.724 g, 6 mmol) en tolueno seco (10 mL), se calentó con agitación bajo Ar a 80° por 15 horas. Después de la remoción del tolueno usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 12:1 de EtOAc/hexano para eluir la estanona de arilo del título deseado (761 mg), más fracciones mezcladas, las cuales después de una segunda columna proporcionaron 92 g adicionales de estanona del título limpia, para un rendimiento total de 48%, seguido por 230 mg de β -m-bromofenil-C-glucosido de

104

la parte B del iniciador recuperado.

D.

5



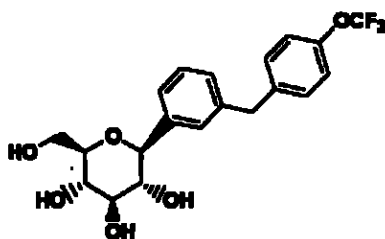
10

Una mezcla de ~~estano~~ de la parte E (2.66 g, 3 mmol), cloruro de *p*-trifluorometoxibencilo (1.04 g, 6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.09 mmol) se sometió a reflujo bajo Ar en THF (1 ml) por 15 horas. Después de la remoción del THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 10:1 de hexano/EtOAc para eluir 1.3 g del éter tetrabencílico del título deseado.

20

E.

25



~~101~~
103

La conversión al glucosido libre final se llevó a cabo por agitación de 295 mg de éter tetrabencílico de la parte D con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (15 mg) en EtOAc (3 mL) bajo 1 atmósfera de H_2 por 15 horas. El producto del título (104 mg) se aisló después por filtración, HPLC preparativo, y se removi6 del solvente.

Tiempo de retención HPLC: 7.21 minutos,
10 Columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nM; gradiente 8 minutos 0-100% B mantenido 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + 0.2% de H_3PO_4 . Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + 0.2 H_3PO_4 .

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.3 (m, 5H), 7.15 (m, 3H), 4.10 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.99 (s, 2H), 3.9 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3.7 (dd, 1H, $J = 12, 3$ Hz), 3.4 (m, 4H).

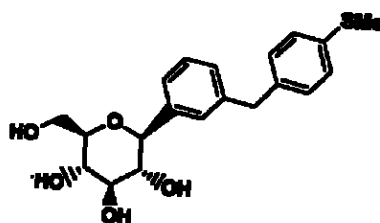
20 Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6$ LC-MS (M-H) 413; encontrado 413.

25

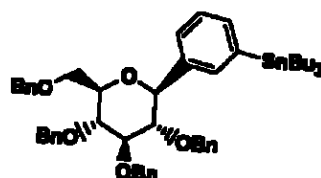
106

Ejemplo 4

5



10

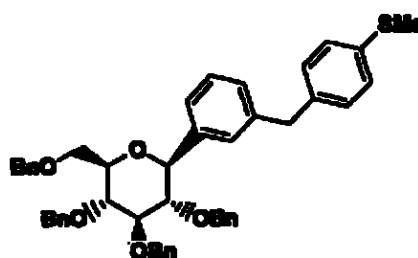


Una mezcla del ejemplo 3 β -*m*-bromofenil-C-glucosido de la Parte B (3.0 g, 4.41 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (153 mg, 0.13 mmol) y hexabutildiestanano (6.0 g, 13.2 mmol) en tolueno seco (5 mL) se calentó con agitación bajo Ar a 88° por 3 horas después de lo cual el análisis tlc indicó que la reacción se completó en 90%. La reacción de terminó después de un total de 5 horas. Después de la remoción de tolueno usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 1:8 de EtOAc/hexano para eluir los 2.95 g de estanano de arilo deseado.

25

107

B.

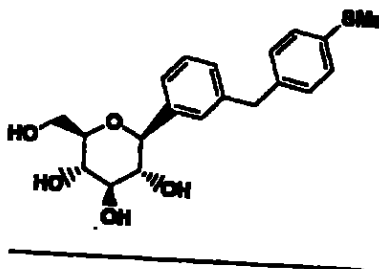


5

Una mezcla de estano de la parte A (2.66 g, 3 mmol), cloruro de *p*-metiltiobencilo (1.04 mg, 6.0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0.09 mmol) se sometió a reflujo bajo Ar en THF (5 mL) por 15 horas. Después de la remoción de THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 6:1 de hexano/EtOAc para eluir 1.2 g del éter de tetra-O-bencilo del título deseado seguido por 600 mg de tetra-O-bencileter del título que contiene Ph_3P .

C.

20



25

Se añadió 1 M de $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6 mL, 8 mmol) durante 5 minutos a una solución agitada a -78° de éter tetrabencílico de la parte B (295 mg, 0.4 mmol), bajo Ar en CH_2Cl_2 (0.25 mL). Después de 30 minutos, cuando el análisis tlc indicó que la reacción se completó, se agregaron 30 mL de 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PhMe}$ seguido por 2 mL de MeOH. El volumen se redujo por la mitad usando un evaporador rotatorio y se agregó 10 mL de MeOH. Después se repitió este procedimiento 3x, todos los volátiles fueron removidos bajo vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 5% de MeOH/ CH_2Cl_2 para eluir 143 mg del glucosido deseado en 90% de pureza. Este material se purificó a demás por HPLC preparativo de fase inversa para proporcionar 104 mg del glucosido deseado final.

Tiempo de retención HPLC: 6.69 minutos, columna Zorbax C-18 4.6x75 mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nM; gradiente 8 minutos 0-100% mantenido 3 minutos a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + 0.2 % de H_3PO_4 . Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + 0.2 % H_3PO_4 .

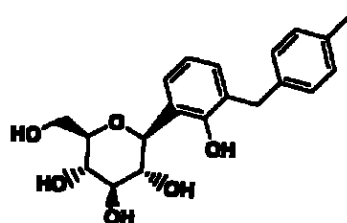
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 2H,

$J = 2 \text{ Hz}$), 7.15 (m, 5H), 4.09 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 3.92 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, $J = 12 \text{ Hz}$), 3.68 (dd, 1H, $J = 12, 3 \text{ Hz}$), 3.4 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

5 Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ LC-MS (M-H) 375; encontrado 375.

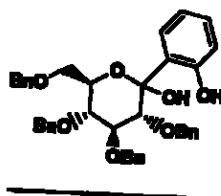
Ejemplo 5

10



A.

15



20

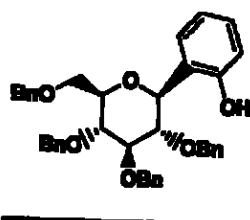
A una suspensión agitada de 60% de NaH (180 mg, 4.5 mmol) en THF (7 ml) bajo Ar, se añadió 2-bromofenol (350 μL , 3 mmol). Después de la agitación por 15 minutos, la reacción se enfrió a -78° y 1.4 M de t-BuLi/hexano (2.36 mL, 3.3 mmol) se añadió en forma de gotas. Después de 10 minutos, la solución

25

se transfirió vía una cánula a una solución agitada a -78° de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (1.62 g, 3.0 mmol) en THF (5 mL). La reacción se enfrió rápidamente durante 15 minutos por adición 5 lenta de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ saturado y entonces se dejó calentar a 20° después de lo cual se agregó 200 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con 3:1 de 10 hexano/EtOAc proporcionó 390 mg del lactol del título deseado.

B.

15

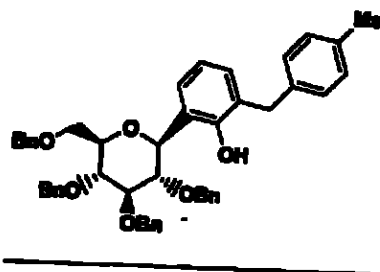


A una mezcla agitada 3:1 de MeCN/ CH_2Cl_2 (4 20 mL) que contiene lactol de la parte A (390 mg, 0.62 mmol) a -30° , se agregó Et_3SiH (197 μl , 1.23 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (78 μL , 0.62 mmol). Después de 1 hora la reacción se enfrió rápidamente por adición de 1 mL de K_2CO_3 saturado, se calentó a 20° y se diluyó con 25 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó

sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se cromatografió en gel de sílice con 3:1 de hexano/EtOAc proporcionando 269 mg de C-glucosido fenolico del titulo deseado.

5

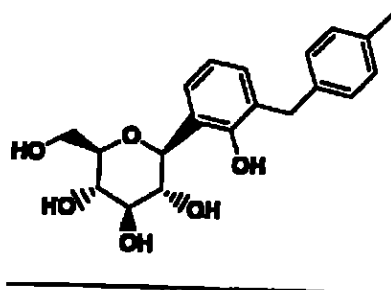
C.



10

A una solución de PhMe (1.1 mL) de fenol de la parte B (139 mg, 0.22 mmol) bajo Ar, se agregó 60% de NaH (11 mg, 0.27 mmol). Después de 10 minutos, el bromuro de 4-metilbencilo (46 mg, 0.25 mmol) se agrego como un sólido a la solución azul, la cual entonces se calentó a 80° por 3.5 horas hasta completarse por el análisis tlc. Después del enfriamiento seguido por la adición de NH₄Cl acuoso, la reacción se diluyó con EtOac. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se seco sobre MgSO₄ y se concentró. Se cromatografió en gel de sílice con 5:1 de hexano/EtOac proporcionando 71 mg del tetra-O-bencilglucosido del titulo deseado.

D.



5

La hidrogenólisis subsecuente del tetra-O-bencilglucosido de la parte C sobre Pd/C en MeOH bajo 1 atmósfera de H₂; proporcionó el producto del titulo final el cual se purificó por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C18, un gradiente MeOH/H₂O 45-90% durante 10 minutos para eluir el β-C-glucosido deseado (2 mg).

15

Tiempo de retención HPLC: 6.754 minutos, 100% puro, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5 mL/minutos, detección a 220 nM; gradiente 8 minutos 0-100% B mantenido 5 minutos a 100% B. Solvente A: 10 % de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄. Solvente B: 90% de MeOH/H₂O + 0.2 % de H₃PO₄.

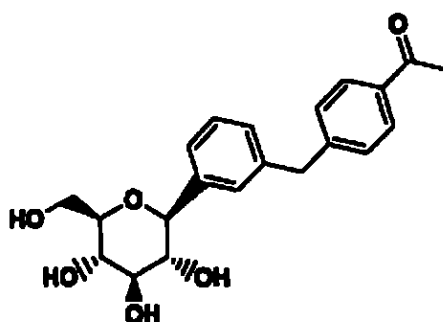
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.15 (dd, 1H, J = 1.1, 7.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 1.2, 7.7 Hz), 6.77 (t, 1H, J

25

= 7.7 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 4.9, 12.1), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

5 Análisis calculado para $C_{20}H_{20}O_6$ LC-MS [M+H] 361, [M+Na] 383; encontrado 361.

Ejemplo 6



A. p-Clorometilacetofenona

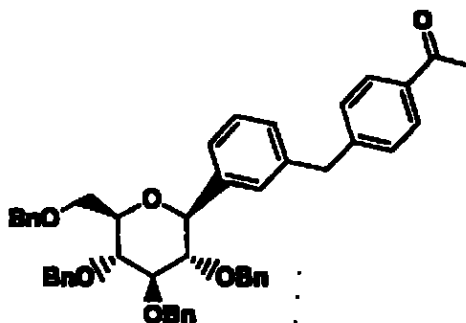
A una solución agitada de cloruro de p-clorometilbenzoilo (390 mg, 2.06 mmol) en 8 mL de THF a -20° bajo Ar se agregó tributilfosfina (406 mg, 2.29 mMol). Después se agitó la solución amarilla resultante por 20 minutos a -20° - -15° , se agregó 0.7 mL de bromuro de magnesio metílico 3M en éter (2.1 mmol) en una porción para generar una

solución roja, la cual subsecuentemente llega a ser naranja durante un periodo de 10 minutos. La reacción se enfrió rápidamente por adición de HCl acuso 1N. Después se diluyó con H₂O, la mezcla se extrajo 3X con EtOAc, se lavó con H₂O previo al secado sobre Na₂SO₄. Después de la remoción de los volátiles, el residuo obtenido se cromatografió en gel de sílice usando 5% de EtOAc/hexano para eluir 171 mg de p-clorometilacetofenona (al 50%).

10

B.

15



20

Una mezcla del estano descrita en el ejemplo 3 de la parte C (300 mg, 0.33 mmol), p-clorometilacetofenona (114 mg, 0.66 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.09 mmol), óxido de trifenilfosfina (180 mg, 0.65 mmol), K₂CO₃ (75 mg, 0.55 mmol) se calentó a 70° bajo Ar en THF (0.3 ml) por 16 horas. Después de

25

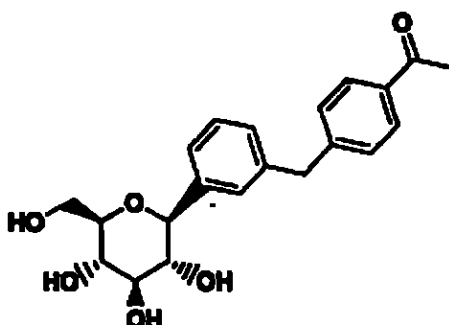
~~111~~
115

la remoción de THF con un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando 2:1 a 10:1 hexano/EtOAc para eluir el éter tetrabencilo deseado (170 mg, al 70%).

5

C.

10



Una solución de éter tetrabencilico de la parte B (60 mg, 0.80 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo Ar se enfrió a -78° previó a la adición de 0.8 mL de BCl_3 1 M en CH_2Cl_2 . Después se agitó por 1 hora a -78° , se agregó una segunda porción de 8 mL de BCl_3 1 M a la reacción agitada. Después de una segunda hora, se agregaron 0.5 mL de PhMe seguidos por la adición en forma de gotas de 0.5 mL de MeOH. Los volátiles se removieron usando un evaporador rotatorio; el proceso se repitió después por adición de 3 mL de una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2:1. La cromatografía del residuo resultante en gel de sílice eluida con MeOH/EtOAc al 5% proporcionó 20 mg

de tetraol en 67% de rendimiento como producto final.

Tiempo de retención HPLC: 2.35 min, 100% puro, YMC
5 S3 ODS 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nm;
gradiente 4 min 0-100% B mantenido 4 min a 100% B.
Solvente A: 10 % de MeOH/H₂O + H₃PO₄ al 0.2 %.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.88 (d, 2H), 7.27-7.34
10 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.03 (s, 2H),
3.85 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.35-3.48 (m, 4H), 2.55
(s, 3H).

¹³C-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 200.3, 148.8, 141.4,
15 141.2, 136.3, 130.2, 129.7, 129.6, 129.3, 127.0,
83.6, 82.2, 79.8, 76.4, 71.9, 63.1, 42.7, 26.6.

Análisis calculado para C₂₁H₂₄O₆ LC-MS (M+NH₄⁺):
390.2; encontrado 390.2.

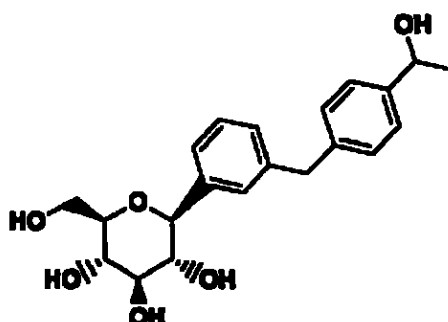
20

25

~~117~~
117

Ejemplo.7

5



- Una solución agitada del producto final del ejemplo 6 (15 mg, 0.04 mmol) en 5 mL de EtOH se enfrió a -20° sobre la cual se agregó NaBH_4 (5 mg, 0.13 mmol). Después de 30 minutos de ser completada por análisis tlc, la reacción se enfrió rápidamente con unas cuantas gotas de NH_4Cl acuoso saturado.
- Después de la remoción de los volátiles, el residuo se cromatografió en gel de sílice. Se eluyó con 5% de MeOH/EtOAc produciendo 10 mg del producto deseado (al 67%).
- Tiempo de retención HPLC: 5.2 min, 100% puro, YMC S3 ODS 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nm; gradiente 8 min 0-100% B 5 min mantenido a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + H_3PO_4 al 0.2%. Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + H_3PO_4 al 0.2%.

25

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.21-7.32 (m, 5H), 7.16 (d, 2H), 7.10-7.11 (m, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.34-3.48 (m, 4H), 1.40 (d, 3H)

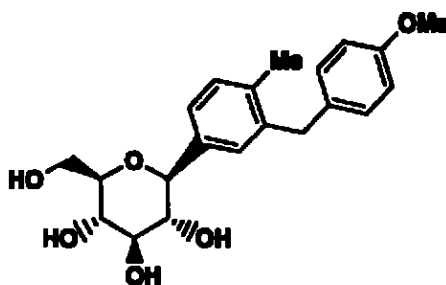
5

¹³C-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 145.2, 142.5, 141.5, 140.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 126.7, 126.6, 83.7, 82.2, 79.8, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 25.5

10 Análisis calculado para C₂₁H₂₆O₆ LC-MS (M+NH₄⁺): 392.2; encontrado 392.1

Ejemplo 8

15



20

A. Acido 5-bromo-2-metilbenzoico

Una mezcla del ácido o-toluico (28 g, 206 mmol), polvo de hierro (0.74 g, 13 mmol) y Br₂ (42 g, 260 mmol) se agitó a 0° por 2 horas. A este punto la

reacción, la cual ha procedido ~40%, se diluyó con 25 mL de CH_2Cl_2 para facilitar la agitación. La reacción entonces se calentó a 45° por 16 horas para conducir a la terminación. Después del enfriamiento, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con 2x con NaHSO_3 al 10%, 1x con salmuera previó al secado sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, el residuo que comprende una mezcla 2:1 de ácido 5-bromo a 3-bromotoluico, se recrystalizó de EtOH al 95% para proporcionar 14.4 g de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico.

B. 5-bromo-2-metil-4'metoxibenzofenona

A una suspensión agitada de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (1.29 g, 6 mmol) en 12 mL de CH_2Cl_2 que contiene cloruro de oxalilo (8 mmol) se agregó 2 gotas de DMF. Una vez que la evolución vigorosa del gas ha cesado, la reacción se agitó 6 horas previó a la remoción de los volátiles usando un evaporador rotatorio. Después de disolverse el cloruro 5-bromo-2-metilbenzoilo crudo en 5 mL de CS_2 , la mezcla agitada se enfrió a 4° previó a la adición de anisol (0.7 g, 6.6 mmol) seguido por AlCl_3 (1.7 g, 12 mmol). La reacción, después se calentó a 20° durante 1 hora, se agitó por 15 horas previó al enfriamiento rápido con 1N de HCl. Subsecuentemente, la suspensión se

OK
no

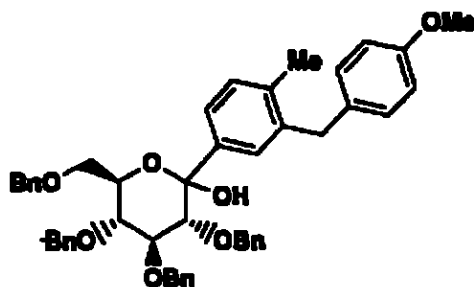
diluyó con 50 ml de H₂O y se agitó hasta que todos los sólido estuvieron en solución. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 1x con 1N de HCl, H₂O, NaHCO₃ y salmuera previo al secado sobre Na₂SO₄. Después de remover los volátiles, el sólido quemado resultante se recristalizó de EtOH al 95% para producir 1.6 g de 5-bromo-2-metil-4'-metoxibenzofenona.

10 C. 5-bromo-2-metil-4'-metoxidifenilmetano

Una solución de Et₃SiH (2.5 mL, 15.5 mmol), BF₃•Et₂O (1.3 mL, 10 mmol) y 5-bromo-2-metil-4'-metoxibenzofenona (1.6 g, 5.25 mmol) en 11 mL de una mezcla 1:4 de CH₂Cl₂/MeCN se agitó durante la noche a 20°. Entonces por HPLC al 5% del remanente de cetona iniciador, la solución se calentó a 40° por 1 hora previo al enfriamiento rápido con NaOH al 10%. Después se diluyó con H₂O, la reacción se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x con H₂O y una vez con salmuera antes del secado sobre Na₂SO₄. Después de la remoción de los volátiles, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando hexano para eluir 5-bromo-2-metil-4'-metoxidifenilmetano como un aceite incoloro (1.4 g, 25 al 95%).

2
121

D.



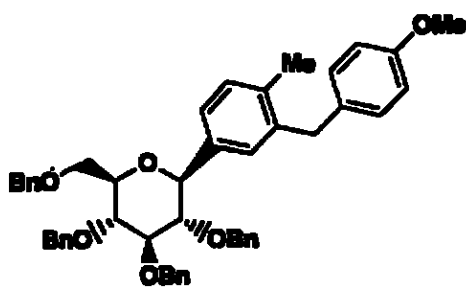
5

A una solución agitada a -78° de la parte C 5-bromo-2-metil-4'-metoxidifenilmetano (0.43 g, 1.5 mmol) en 7 mL de THF seco bajo Ar se agregó en forma de gotas 0.9 mL de 1.8 M de n-BuLi en hexano. Después de 2 horas, se agregó durante 1 minuto 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (0.88 g, 1.6 mmol) en 3 mL de THF. La solución se agitó por 2 horas a -78° previó al enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso saturado. Después se calentó a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con H_2O previó a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, se obtuvo 1.1 g del lactol del título deseado como un jarabe incoloro el cual se llevo a cabo sin purificación adicional.

25

Handwritten signature and the number 122.

E.



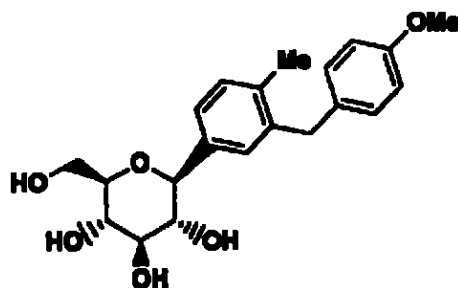
5

A una solución agitada a -30° de la parte D lactol (1.1 g, 1.47 mmol) en 10 mL de MeCN se agregó
 10 $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.7 g, 4.5 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.38 g, 2.6 mmol). Después de 3 horas a -40° - -30° , la reacción fue completa por el tlc mostrado. Se agregó K_2CO_3 acuoso saturado y la suspensión se agitó 1 hora a 20° previó a la dilución con H_2O y EtOAc. Las
 15 capas orgánicas combinadas de 3 extracciones EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron usando un evaporador rotatorio para un rendimiento de 1.2 g de un jarabe amarillo ligero. La cromatografía en gel de sílice con 10% de
 20 EtOAc/hexano eluyendo impurezas monopolares seguido por el C-arilglucosido beta deseado (0.54 g).

25

123

F.



5

Una solución de la parte E C-glucosido tetra-O-bencilo (515 mg, 0.7 mmol) en EtOAc (10 mL) 10 conteniendo 10% de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (80 mg) se agitó durante la noche bajo 1 atmósfera de H_2O . Después el HPLC mostró que la reacción se completo, el calatizador se filtró y el solvente se removiό usando un evaporador rotatorio para obtener un 15 sólido vidrioso blanco el cual se purificó adicionalmente por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C_{18} para obtener 220 mg del C-glucosido beta deseado como un jarabe incoloro.

20 Tiempo de retención HPLC: 6.43 min, pureza 100%, columna YMC S5 C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nM; gradiente 8 min 0-100% B 5 min mantenido a 100% B. Solvente A: 10% de MeOH/ H_2O + H_3PO_4 al 0.2%. Solvente B: 90% de MeOH/ H_2O + H_3PO_4 al 0.2%.

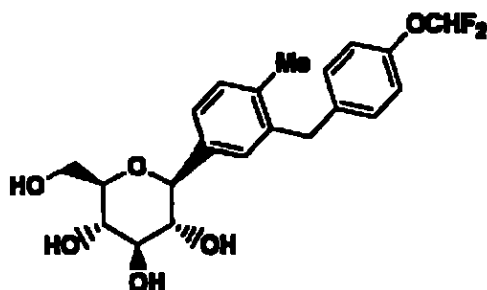
25

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.89 (Abq, 4H), 4.07 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H), 3.48-3.30 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 159.3, 140.3, 138.3, 137.4, 133.7, 131.0, 130.8, 130.6, 126.9, 114.7, 83.5, 82.1, 79.8, 76.3, 71.9, 63.1, 55.6, 59.6, 19.5,

Análisis calculado por C₂₁H₂₆O₆ LC-MS [M-H] 373; encontrado 373.

Ejemplo 9



A. 5-bromo-2-metil-4'-hidroxidifenilmetano

A una solución de 10 mL de CH_2Cl_2 agitada a -78° de 5-bromo-2-metil-4'-metoxidifenilmetano (1.0 g, 3.4 mmol) (para preparación ver ejemplo 8, parte C) se agregó 4.12 mL de un 1 M de $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Después de 2 horas, la reacción se mantuvo a -40° por 20 horas en que el HPLC indica el remanente de éter no iniciador. La reacción se enfrió rápidamente con NaOH acuoso, se extrajo 3x con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera previamente para secarse sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, se obtuvo 0.84 g de 5-bromo-2-metil-4'-hidroxidifenilmetano como un jarabe el cual se usó sin purificación adicional.

15

B.

5-bromo-2-metil-4'-benciloxidifenilmetano

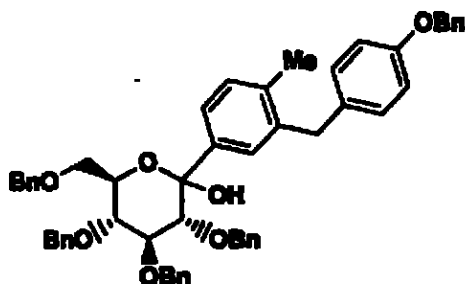
Una solución de DMF 10 mL que contiene 5-bromo-2-metil-4'-hidroxidifenilmetano de la parte A (735 mg, 2.65 mmol), bromuro de bencilo (548 mg, 3.2 mmol) y K_2CO_3 (732 mg, 5.3 mmol) se agitó durante la noche. La reacción entonces se calentó a 60° por 6 horas para conducir la conversión de 80% al 100%. Después de diluyó con H_2O , la reacción se extrajo con 3x con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se

25

lavaron con H₂O y salmuera previó al secado sobre Na₂SO₄. El residuo, después de remover el solvente bajo vacío se cromatografió en gel de sílice usando 3% de EtOAc/hexano para eluir 785 mg de 5-bromo-2-metil-4'-benciloxidifenilmetano como un jarabe incoloro.

C.

10

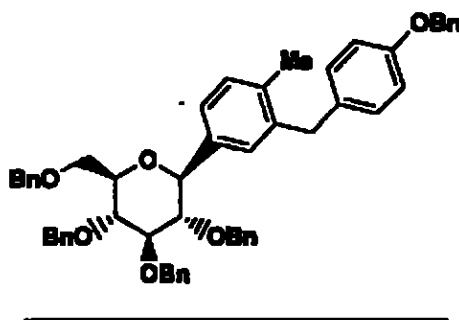


15 A una solución agitada a -78° de 5-bromo-2-metil-4'-benciloxidifenilmetano (0.43 g, 1.2 mmol) de la parte B en 7 mL de THF seco bajo Ar se agregó en forma de gotas 0.68 mL de 1.9 mL de n-BuLi en hexano. Después de 30 minutos, se agregó durante 1
20 minuto, 2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-glucolactona (0.7 g, 1.3 mmol) en 3 mL de THF. La solución se agitó por 0.75 horas a -78° previó al enfriamiento rápido con NH₄Cl acuoso saturado. Después del calentamiento a 20°, la reacción se diluyó en 2 partes con H₂O
25 previó a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones

EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se
secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando
un evaporador rotatorio, se obtuvieron 0.96 g del
lactol del título deseado como un jarabe incoloro el
cual se llevó a cabo más adelante sin purificación
adicional.

D.

10

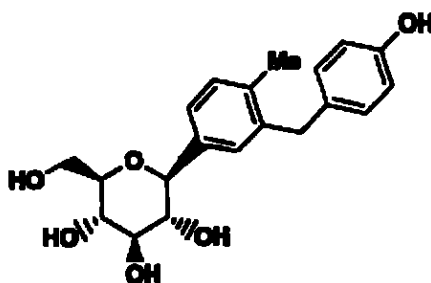


15 A una solución agitada a -30° de lactol de
la parte C (0.96 g, 1.16 mmol) en 10 mL de MeCN se
agregó $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.37 g, 2.3 mmol) seguido por
 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2 g, 1.4 mmol). Después de 3 horas a -40°
- -30° , se agregó K_2CO_3 acuoso saturado y la
20 suspensión se agitó 1 hora a 20° previó a la
dilución con H_2O y EtOAc. Las capas orgánicas
combinadas de 3 extracciones EtOAc se lavaron con
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron
usando un evaporador rotatorio para rendimiento de
25 1.2 g de un jarabe amarillo ligero. La cromatografía

en gel de sílice con 9% de EtOAc/heano eluyó impurezas no polares; se eluyó el C-arilglucosido beta deseado (0.26 g) con 10% de EtOAc/hexano.

5

E.



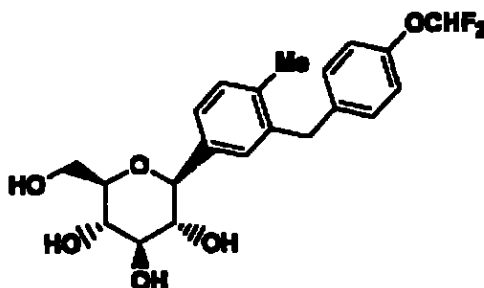
10

Una solución de C-glucosido penta-O-bencilo de la parte D (255 mg, 0.31 mmol) en EtOAc (10 mL) conteniendo 10% de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (65 mg) se agitó 24 horas bajo 1 atmósfera de H_2 . Después el HPLC mostró que la reacción se completo, el catalizador se filtró y el solvente se removió usando un evaporador rotatorio para obtener 115 mg de un sólido vidrioso blanco el cual se usó sin purificación adicional.

20

25

F.



5

Un tubo roscado que contiene un agitador magnético, 4 mL de iPrOH y C-glucosido fenólico de la parte E (80 mg, 0.16 mmol) se enfrió a -78° , sobre lo cual se agregó 1.5 g de CHClF_2 por condensación de gas. Después se agregó 3 mL de NaOH acuoso al 25%, el tubo se selló con un obturador de Teflon y se calentó a 70° por 2 horas. Por la reacción HPLC se contiene una mezcla 2:3 de fenol iniciador para el éter deseado. (Los productos para conducir la conversión por tiempo de reacción prolongado no fueron exitosos). Después del enfriamiento, se agregó suficiente HCl 1N para hacer llegar el pH a 2 sobre lo cual, los volátiles mayores se removieron usando un evaporador rotatorio. El residuo, después de la disolución en 2:1 de MeOH/ H_2O se purificó por HPLC preparativo equipado con una columna de fase inversa YMC S5 C_{18} (20 x 100 mm) empleando un gradiente lineal 10 min

con MeOH acuoso al 45%-90% a 20 mL/min para un
rendimiento de 40 mg del éter fenólico deseado.

Tiempo de retención: 6.6 min, 95% puro, columna YMC
5 S5 C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nm;
gradiente 8 min 0-100% B 5 min mantenido a 100% B.
Solvente A: 10% de MeOH/H₂O + H₃PO₄ al 0.2%. Solvente
B: 90% de MeOH/H₂O + H₃PO₄ al 0.2%.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.22 (s, 1H), 7.20 (m,
1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (ABq, 4H), 6.73 (t, 1H) J =
27Hz), 4.09 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.89
(d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47-3.30 (m, 4H), 2.17 (s,
3H).

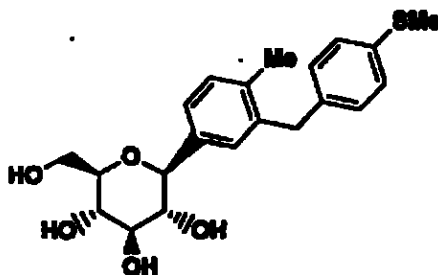
15

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 138.7, 138.2, 137.7,
136.6, 130.3, 130.2, 130.1, 126.4, 119.3, 117.0,
82.7, 81.4, 79.0, 75.6, 71.1, 62.3, 49.0, 38.8,
18.6.

20

Análisis calculado para C₂₁H₂₄F₂O₆ LC-MS [M+NH₄] 428;
encontrado 428.

25

Ejemplo 10A. 5-bromo-2-metil-4'-tiometilbenzofenona

10

Se agregó AlCl_3 (535 mg, 4 mmol) a una solución agitada a 4° de 5 mL CS_2 de cloruro 5-bromo-2-metilbenzoilo crudo (466 mg, 2 mmol) (para la preparación ver el ejemplo 8, de la parte B) y tianisol (270 mg, 2.3 mmol). La reacción después, se calentó a 20° durante 1 hora, se agitó por 2 horas previó al enfriamiento rápido con 1 N de HCl . Subsecuentemente, la suspensión se diluyó con 50 mL de H_2O y se agitó hasta el total de sólido en solución. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se lavaron 1x con 1N de HCl , H_2O , NaHCO_3 , y salmuera, previó al secado sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, el residuo se cromatografio en gel de sílice usando 15% de EtOAc /hexano para eluir 450 mg

15

20

25

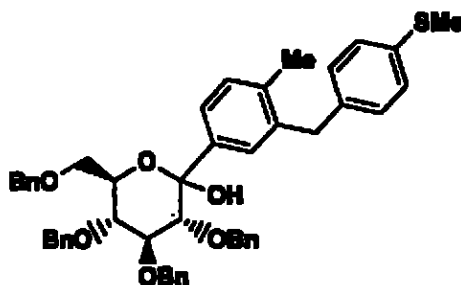
de 5-bromo-2-metil-4'-tiometilbenzofenona como un sólido blanco.

B. 5-bromo-2-metil-4'-tiometildifenilmetano

5 Una solución de Et_3SiH (0.45 mL, 2.85 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.3 mL, 2.4 mmol) y 5-bromo-2-metil-4'-tiometilbenzofenona (450 mg, 1.4 mmol) de la parte A en 3 mL de una mezcla 9:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ se agitó durante la noche a 20° . Después se enfrió
10 rápidamente con NaOH al 10% y se diluyó con H_2O , la reacción se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x con H_2O y una vez con salmuera antes del secado sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, el residuo se
15 cromatografió en gel de sílice EtOAc/hexano al 10% para eluir 416 mg de 5-bromo-2-metil-4'-tiometildifenilmetano como un aceite incoloro.

C.

20

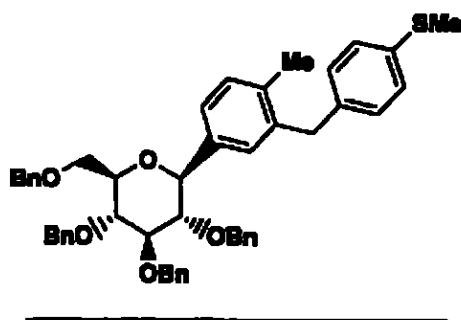


25

133

A una solución agitada a -78° de la parte B 5-bromo-2-metil-4'-tiometildifenilmetano (200 mg, 0.65 mmol) en 10 mL de THF seco bajo Ar, se agregó en forma de gotas 0.42 mL de 1.8 M de n-BuLi en hexano. Después de 2 horas, esta solución se transfirió por una cánula a una solución agitada a -78° de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (0.88 g, 1.6 mmol) en 5 mL de THF. La solución se agitó por 2 horas a -78° antes del enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso saturado. Después se calentó a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con H_2O previó a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, se obtuvo 550 mg de lactol del título deseado como un jarabe incoloro el cual se llevo a cabo sin purificación adicional.

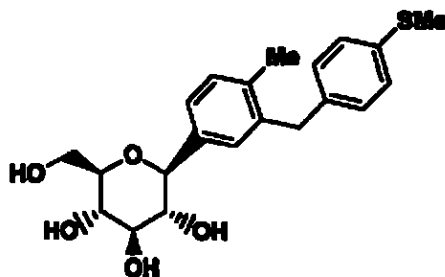
D.



134

A una solución agitada a -40° de la parte C lactol (550 mg, 0.72 mmol) en 6 mL de MeCN se agregó $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.22 mL, 1.0 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.11 mL, 0.8 mmol). Después de 1.5 horas a -40° - -30° , cuando el tlc mostró que la reacción se ha completado, se agregó K_2CO_3 acuoso saturado y la suspensión se agitó 1 hora a 20° previó a la dilución con H_2O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas de 3 extracciones EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron usando un evaporador rotatorio. La cromatografía del residuo en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 9% como eluyente, eluyó 240 mg del C-arilglucosido beta deseado.

E.



Una solución de la parte D, C-glucosido de tetra-O-bencilo (70 mg, 0.1 mmol) en EtSH (1.5 mL) conteniendo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.24 mL, 2 mmol) se agitó a 20°

por 2 horas. Después 1 hora más seguido por adición de 0.12 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ adicionalmente, la reacción se completo. La reacción se enfrió rápidamente por adición lenta de 0.4 mL de piridina previó a la dilución con NH_4Cl acuoso. Las capas orgánicas combinadas de 3 extracciones EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C_{18} para obtener 20 mg del C-glucosido beta como un liofilizado blanco después de la liofilización.

Tiempo de retención HPLC: 3.8 min, 95% puro, columna YMC S5 C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nM; gradiente 4 min 0-100% B 4 min mantenido a 100% B. Solvente A: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ al 10% + H_3PO_4 al 0.2%. Solvente B: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ al 90% + H_3PO_4 al 0.2%.

^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.21-7.11 (m, 5H), 7.05 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.08 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.98 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 3.68 (dd, 1H, $J = 5.2, 12.1$ Hz), 3.49-3.30 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

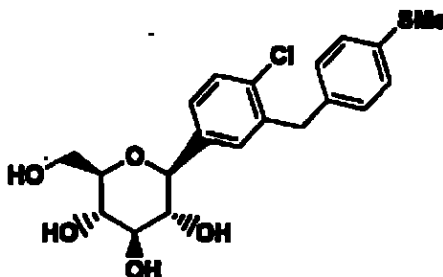
^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 139.8, 138.9, 138.4,

137.5, 137.1, 131.1, 130.9, 129.1, 130.3, 127.8,
127.1, 83.6, 82.2, 79.8, 76.4, 72.0, 63.2, 39.9,
19.5, 16.1,

5 Análisis calculado para $C_{21}H_{26}O_5S$ LC-MS $[M+NH_4]$ 408;
encontrado 408.

Ejemplo 11

10



15

A. 5-bromo-2-cloro-4'-tiometilbenzofenona

A una suspensión de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico comercial (506 mg, 2.12 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 que contiene cloruro de oxalilo (2.4 mmol) se agregó 2 gotas de DMF. Una vez que cesó la evolución vigorosa del gas, la reacción se agitó por 1.5 horas antes de la remoción de los volátiles usando un evaporador rotatorio. Después de disolver el cloruro 5-bromo-2-clorobencilo crudo en 8 ml de CS_2 , la mezcla agitada se enfrió a 4° previó a la

adición de tioanisol (260 mg, 2.12 mmol) seguido por AlCl_3 (566 mg, 4.25 mmol). La reacción, después se calentó a 20° durante 1 hora, se agitó por 20 horas previo al enfriamiento rápido con 1 N de HCl .

5 Subsecuentemente, la suspensión se diluyó con 50 ml de H_2O y se agito hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados se lavaron 1x con 1N de HCl , H_2O , NaHCO_3 acuoso, y salmuera
10 previo al secado sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, los 710 mg de 5-bromo-2-cloro-4'-tiometilbenzofenona crudo no se purificaron adicionalmente.

15 B. 5-bromo-2-cloro-4'-tiometildifenilmetano

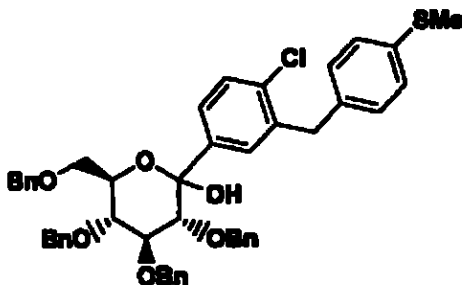
Una solución de Et_3SiH (1.4 mL, 8.8 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.83 mL, 6.6 mmol) y 5-bromo-2-cloro-4'-tiometilbenzofenona de la parte A (710 mg, 2.1 mmol) en 10 mL de una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ se agitó 2 horas a
20 20° . Después se enfrió rápidamente con NaHCO_3 al 10% y se diluyó con H_2O , la reacción se extrajo 3x con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x con H_2O y una vez con salmuera antes del secado sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, el
25 residuo se cromatografió en gel de sílice usando

EtOAc/hexano al 5% para eluir 630 mg de 5-bromo-2-cloro-4'-tiometildifenilmetano como un aceite incoloro.

5

C.

10



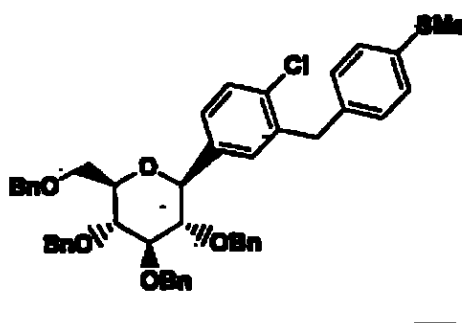
A una solución agitada a -78° de la parte B, 5-bromo-2-cloro-4'-tiometildifenilmetano (200 mg, 0.61 mmol) en 6 mL de THF seco bajo Ar se agregó en forma de gotas 0.48 mL de 1.5 M de n-BuLi en hexano. Después de 35 minutos, esta solución se transfirió por cánula a una solución agitada a -78° de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (361 mg, 0.67 mmol) en 5 mL de THF. La solución se agitó por 1.5 horas a -78° previó al enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso saturado. Después se calentó a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con H_2O previo a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 .

Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 20% para eluir 250 mg del lactol del título deseado.

5

D.

10



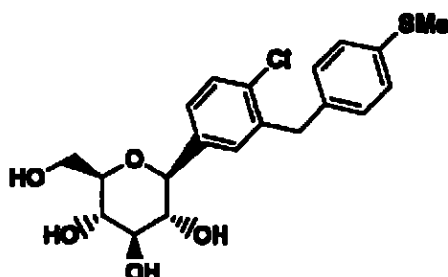
A una solución agitada a -30° del lactol de la parte C (250 mg, 0.32 mmol) en 5 mL de MeCN, se agregó $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.10 mL, 0.56 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.048 mL, 0.38 mmol). Después de 0.5 horas a -30° , cuando el tlc mostró que la reacción se ha completado, se agregó NaHCO_3 acuoso saturado y la suspensión se agitó 1 hora a 20° previó a la dilución con H_2O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas de 3 extracciones EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron usando un evaporador rotatorio. La cromatografía del residuo en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 90% como eluyente, eluyó 200 mg de C-arilglucosido beta

~~141~~
140

deseado.

E..

5



10

Una solución del C-glucosido de tetra-O-bencilo de la parte D (60 mg, 0.1 mmol) en EtSH (2 mL) que contiene $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.24 mL, 2 mmol), se agitó a 20° por 3 horas. La reacción se enfrió rápidamente por adición lenta de 0.4 mL de piridina previó a la dilución con NH_4Cl acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas de 3 extracciones de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa para obtener 21.5 mg del C-glucosido beta deseado como un liofilizado después de la liofilización.

25 Tiempo de retención HPLC: 3.96 min, 95% puro,

columna YMC S5 C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/ min,
detección a 220 nm; gradiente 4 min a 100% B.
Solvente A: MeOH/H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0.2%. Solvente
B: MeOH/H₂O al 90% + H₃PO₄ al 0.2%.

5

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.15
(d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.10-
4.04 (m, 3H), 3.87 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.70 (dd, 1H;
J = 7.1, 11.8 Hz), 3.47-3.26 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

10

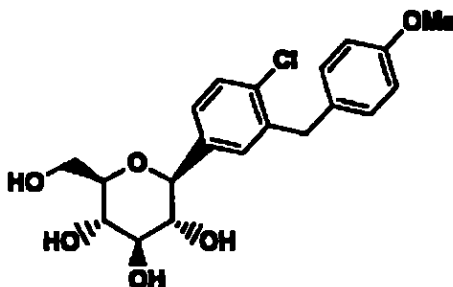
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 140.1, 139.3, 138.0,
137.5, 134.5, 132.0, 130.4, 130.2, 128.4, 128.0,
82.9, 82.8, 82.2, 79.7, 76.5, 71.8, 63.1, 39.5,
16.1.

15

Análisis calculado para C₂₀H₂₃ClO₅S LC-MS [M-H] 409;
encontrado 409.

20

Ejemplo 12



25

A. 5-bromo-2-cloro-4'-metoxibenzofenona

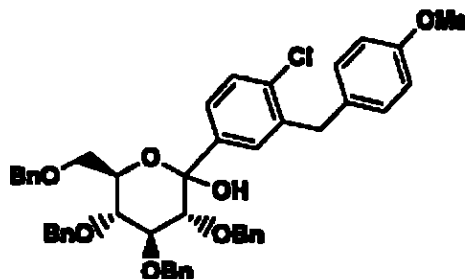
A una suspensión agitada de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico comercial (506 mg, 2.12 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ que contiene cloruro de oxalilo (2.4 mmol) se le agregó 2 gotas de DMF. Una vez cesada la evolución vigorosa de gas, la reacción se agitó 1.5 horas previó a la remoción de los volátiles usando un evaporador rotatorio. Después de disolverse el cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo crudo en 8 ml de CS₂, la mezcla agitada se enfrió a 4° previó la adición de anisol (240 mg, 2.12 mmol) seguido por AlCl₃ (566 mg, 4.25 mmol). La reacción, después se calentó a 20° sobre 1 hora, se agitó por 20 horas previó al enfriamiento rápido con 1 N de HCl. Subsecuentemente, la suspensión se diluyó con 50 ml de H₂O y se agitó hasta que todos los sólido están en solución. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 1x con HCl, H₂O, NaHCO₃ acuoso y salmuera previó al secado sobre Na₂SO₄. Después de la remoción de los volátiles, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 15% para eluir 450 mg de 5-bromo-2-cloro-4'-metoxibenzofenona.

B. 5-bromo-2-cloro-4'-metoxidifenilmetano

Una solución de Et_2SiH (0.45 mL, 2.85 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.3 mL, 2.4 mmol) y 5-bromo-2-cloro-4'-metoxibenzofenona (450 mg, 1.4 mmol) en 3 mL de una mezcla 1:9 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$, se agitó durante la noche a 20° . Después se enfrió rápidamente con 10% de NaOH y se diluyó con H_2O , la reacción se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x con H_2O y una vez con salmuera antes del secado sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción de los volátiles, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 2% para eluir 416 mg de 5-bromo-2-cloro-4'-metoxidifenilmetano como un aceite incoloro.

15

C.



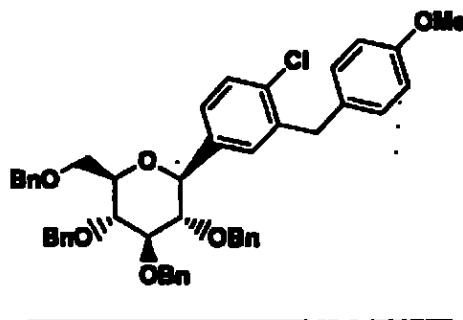
20

A una solución agitada a -78° de 5-bromo-2-cloro-4'-metoxidifenilmetano de la parte B (212 mg, 0.68 mmol), en 8 mL de THF seco bajo Ar, se agregó en forma de gotas 0.36 mL de 1.9 M de n-BuLi en hexano.

Después de 30 minutos, esta solución se transfirió por cánula a una solución agitada a -78° de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (0.39 g, 0.71 mmol) en 5 mL de THF. La solución se agitó por 2 horas a -78° previó al enfriado rápido con NH_4Cl acuoso saturado. Después se calentó a 20° , la reacción se diluyó en 2 partes con H_2O previó a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 20% para eluir 142 mg del lactol del título deseado.

15

D.

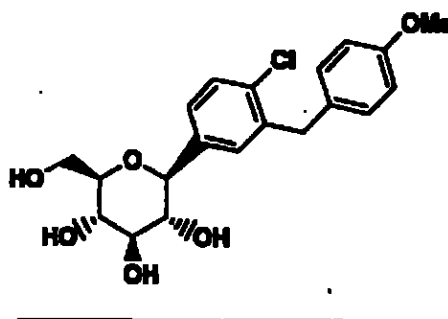


20

A una solución agitada a -40° de lactol de la parte C (142 mg, 0.18 mmol) en 1.5 mL de MeCN se agregó $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.041 mL, 0.2 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.026 mL, 0.2 mmol). Después de 2 horas a

-40°, cuando el tlc muestra que la reacción se ha completado, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con H₂O y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas de 3 extracciones CH₂Cl₂ se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron usando un evaporador rotatorio. La cromatografía del residuo en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 25% como eluyente, eluyó 139 mg del C-arilglucosido beta deseado.

E..



Una solución del C-glucosido de tetra-O-bencilo de la parte D (136 mg, 0.18 mmol) en EtSH (1.0 mL) que contiene BF₃•Et₂O (0.46 mL, 3.6 mmol) se agitó a 20° por 4 horas. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y entonces se concentró usando un evaporador rotatorio. El residuo, después de ser disolvido en CH₂Cl₂, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró usando

147
146

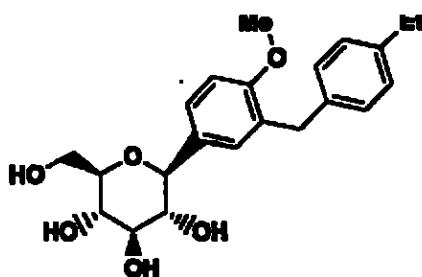
un evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C₁₈ para obtener 26 mg del C-glucosido beta deseado como un liofilizado blanco después de 5 la liofilización.

Tiempo de retención HPLC: 3.07 min, 95% puro, columna YMC S5 C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nm; gradiente 4 min 0-100% B 4 min mantenido a 10 100% B. Solvente A: MeOH/H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0.2%. Solvente B: MeOH/H₂O al 90% + H₃PO₄ al 0.2%.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.1 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.8 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.05-3.90 15 (m, 3H), 3.80 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H, J = 4.8, 11.9 Hz), 3.42-3.25 (m, 4H) Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 159.6, 140.0, 139.9, 20 134.5, 133.0, 131.9, 130.8, 130.1, 114.8, 82.9, 82.2, 79.8, 76.5, 71.9, 63.1, 55.6, 39.2.

Análisis calculado para C₂₀H₂₃ClO₆ LC-MS [M+NH₄] 412; encontrado 412.

Ejemplo 13

5

A. 5-bromo-2-metoxi-4'-etilbenzhdrol

10 A una solución agitada a -78° de p-bromoetilbenzeno (2.03 g, 11 mmol) en 10 mL de THF seco bajo Ar, se agregó 5 mL de 2.5 M n-BuLi (12 mmol) en hexano durante 10 minutos. La temperatura se dejó para alcanzar a -10° durante 2 horas en la

15 cual la reacción se enfrió a -78° antes de la adición de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído sólido (2.15 g, 10 mmol). Después de la agitación durante la noche a 20° , la reacción se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó en 5 partes con H_2O

20 previó a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 10% para

25 eluir 1.44 g de 5-bromo-2-metoxi-4'-etilbenzhdrol.

~~144~~

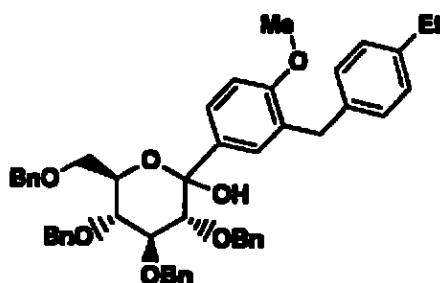
B. 5-bromo-2-metoxi-4'-etilbifenilmetano

Una solución 9 mL de 1:8 CH₂Cl₂/MeCN que contiene 5-bromo-2-metoxi-4'-etilbenzidrol crudo de la parte A (1.44 g, 4.5 mmol), Et₃SiH (0.75 mL, 5 mmol, y BF₃•Et₂O (0.6 mL, 6.4 mmol) se agitó durante la noche a 20°. Después se enfrió rápidamente con NaOH acuoso saturado, la mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 2% eluyó 1.28 g de 5-bromo-2-metoxi-4'-etilbifenilmetano.

148

15

C.



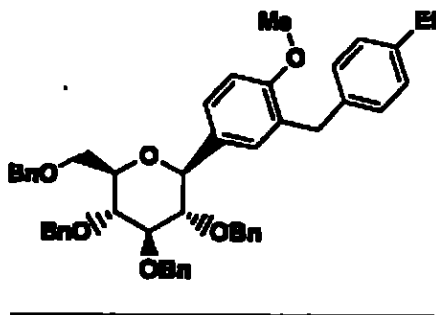
20

A una solución agitada a -78° de 5-bromo-2-metoxi-4'-etilbifenilmetano de la parte B (0.25 g, 0.82 mmol) en 7 mL de THF seco, se agregó en forma de gotas 0.5 mL de 1.8 M de n-BuLi en hexano. Después de

2 horas, se agregó 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-glucolactona (0.48 g, 0.9 mmol) en 3 mL de THF durante 1 minuto. La solución se agitó por 2 horas a -78° previó al enfriamiento rápido con NH_4Cl acuoso saturado. Después del calentamiento a 20° , la reacción se diluyó en 5 partes con H_2O previó a 3 extracciones con EtOAc. Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después se concentraron usando un evaporador rotatorio, se obtuvo 0.67 g del lactol del título deseado como un jarabe amarillo ligero que se llevó a cabo mas adelante sin purificación adicional.

15

D.



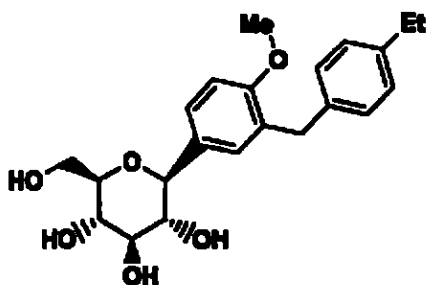
20

A una solución agitada a -30° de lactol de la parte C (450 mg, 0.59 mmol) en 10 mL de MeCN se agregó $i\text{Pr}_3\text{SiH}$ (0.2 mL, 0.9 mmol) seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.1 mL, 0.7 mmol). Después de 1.5 horas a -40° , la

reacción se completó por tlc se enfrió rápidamente
por adición de NaHCO_3 acuoso y subsecuentemente se
extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas
se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se
5 concentraron usando un evaporador rotatorio. La
cromatografía del residuo en gel de sílice con
EtOAc/hexano al 10% eluyeron 320 mg del C-
arilglucosido beta deseado.

10

E.



15

Una solución de C-glucosido de tetra-O-
bencilo de la parte D (320 mg, 0.7 mmol) en EtOAc (15
mL) que contiene $\text{Pd}/(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10% (30 mg) se agitó
20 durante la noche bajo 1 atmósfera de H_2 . Después el
HPLC mostró que la reacción se completó, el
catalizador se filtró y el solvente se removió usando
un evaporador rotatorio. El producto crudo se
purificó adicionalmente por HPLC preparativo usando
25 una columna de fase inversa C_{18} para obtener 24 mg

del C-glucosido beta deseado como un sólido blanco después de la liofilización.

Tiempo de retención HPLC: 3.84 min, 95% puro, columna YMC S5 C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220 nM; gradiente 4 min 0-100% B mantenido 4 min a 100% B. Solvente A: MeOH/H₂O al 10% + H₃PO₄ al 0.2%. Solvente B: MeOH/H₂O al 90% + H₃PO₄ al 0.2%.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.23 (d, 1H, J = 7Hz), 7.17 (s, 1H), 7.05 (Abq, 4H), 6.89 (d, 1H, J = 7Hz), 4.02 (d, 1H, J = 9Hz), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H), 3.45-3.29 (m, 4H), 2.55 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

15

Análisis calculado para C₂₂H₂₈O₆ LC-MS [M+NH₄] 406, encontrado 406.

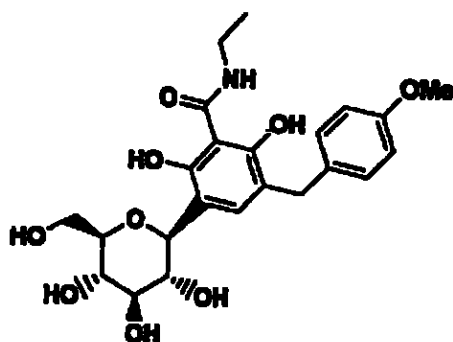
20

25

152

Ejemplo 14

5



10

A.

N-etil-N-4-metoxibencil-2,6-
dihidroxibenzamida

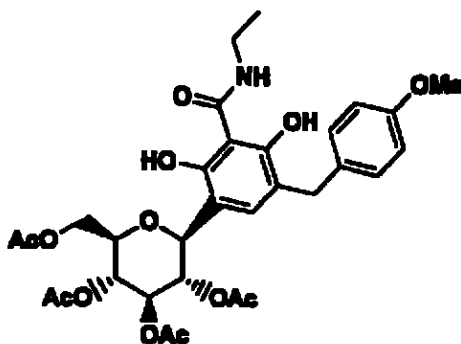
A una solución agitada de N-etil-4-metoxibencilamina (1.07 g, 6.49 mmol) en DMF (10 mL) se agregó ácido 2,6-dihidroxibenzoico (1.0 g, 6.49 mmol) seguido por HOAt (0.97 g, 7.14 mmol) y EDC (1.31 g, 6.81 mmol). Después se agitó durante la noche, la reacción se diluyó con EtOAc previo al lavado 3x con H₂O. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron una vez con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ previo a la concentración usando un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando EtOAc/hexano al 75% como el eluyente. Las fracciones

impuras que prometen resultantes se purificaron adicionalmente por cromatografía de gel de sílice. Se obtuvieron un total de 631 mg del N-etil-N-4-metoxibencil-2,6-dihidroxibenzamida deseado.

5

B.

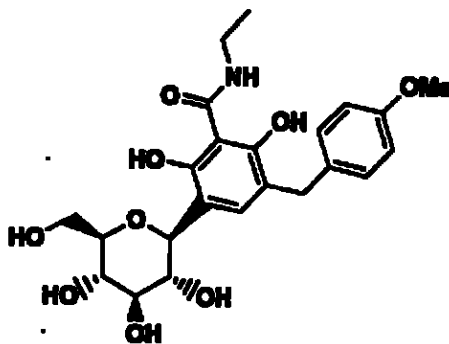
10



Una suspensión agitada de amida de la parte
15 A (630 mg, 20.9 mmol), CdCO_3 (939 mg, 5.44 mmol) en
tolueno (30 mL) se sometió a reflujo por 1.5 horas
usando una trampa Dean Stark previ6 a la adici6n de
bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucosopiranosilo
(1.12 g, (2.72 mmol)). Despu6s de 15 horas a reflujo,
20 no qued6 remanente de la amida de inicio de
acuerdo al an6lisis por tlc. La suspensi6n caliente se
filtr6 a trav6s de celite el cual se lav6 con PhMe
caliente y entonces 3x con CHCl_3 caliente. Despu6s la
remoci6n de los vol6tiles usando un evaporador
25 rotatorio, el residuo se cromatografi6 en gel de

silice, Una mezcla de O-glucosidos se eluyeron con EtOAc/hexano 1:1 previó al tetraacetato del C-glucosido del titulo deseado; se obtuvieron 172 mg de C-glucósido del titulo severamente contaminados.

C.



15

El éster de la Parte B impuro, se agitó en 6:1 EtOH/H₂O (1.4 mL) que contienen KOH (140 mg, 2.5 mmol) por 16 horas. La solución resultante se enfrió a 4°C, se acidificó a pH 5, y después se extrajo 2x con EtOAc. Las capas EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ previo a la concentración usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPL preparativo con columna de fase inversa C₁₈ YMC usando un gradiente MeOH/H₂O de 45-90% durante 30 minutos para eluir el C-

glucosido del titulo deseado (7.8 mg).

HPLC: 99.1%; Shimadzu LC-6^a, YMC S3 ODS (6.0 x 150 mm); relación de flujo de 1.5 mL/min; detección a 220 nm; gradiente de elución 0-100% B durante 30 minutos (A= 90% H₂O, MeOH 10%, H₃PO₄ 0.2%, y B= 90% MeOH, H₂O 10%, H₃PO₄ 0.2%); tiempo de retención = 23.4 minutos.

10

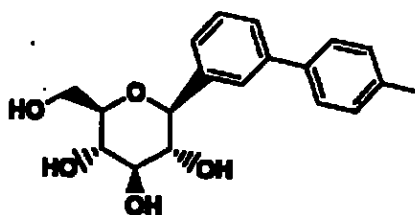
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.4-3.5 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, s).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 14.9, 35.1, 35.1, 55.7, 62.5, 71.2, 75.8, 79.6, 80.3, 82.3, 104.8, 114.7, 117.1, 122.7, 130.7, 134.5, 134.6, 151, 159.3, 161, 171.9

Análisis calculado para C₂₃H₂₉NO₉ LC-MS [M-H] 462; encontrado 462.

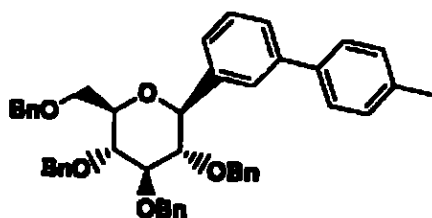
Ejemplo 15

5



10

A.



15

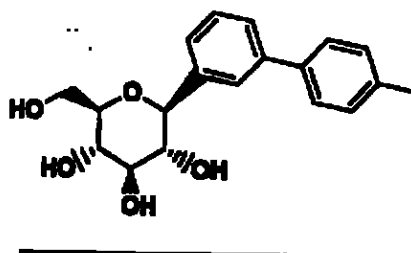
Una mezcla del Ejemplo 3 Parte B β -*m*-
bromofenil-C-glucosido (100 mg, 0.14 mmol), ácido *p*-
metilfenilborónico (59 mg, 0.43 mmol), Na₂CO₃ (46 mg,
20 0.43 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (153 mg, 0.13 mmol) en
PhMe/EtOH 3:1, se agitaron bajo Ar a 80°C por 15
horas. Después de la remoción de los volátiles usando
un evaporador rotatorio, el residuo se cromatografió
en gel de sílice. Hexano/EtOAc 10:1 eluyó el C-
25 glucósido bifenilo del título deseado (90 mg) como un

157

aceite claro.

B.

5



10

A una solución agitada de CH_2Cl_2 a -78°C (0.4 mL) del éter tetra-O-bencilo de la Parte A (65 mg, 0.09 mmol) bajo Ar, se agregó 0.37 mL de BCl_3 1M en CH_2Cl_2 . Después de 1 hora, la reacción se enfrió rápidamente con 2mL de MeOH y se dejó calentar a 20°C . Después de ajustar el pH a ~ 7 con NaCO_3 acuoso, la suspensión se extrajo 2x con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo resultante, después de la purificación por HPLC preparativo usando una columna de fase inversa C_{18} , proporcionó 6.6 mg del producto del título final. (Note que el producto es parcialmente destruido por el medio fuertemente ácido generado después del enfriamiento rápido del BCl_3).

25

158

HPLC: tiempo de retención: 6.353 min, 100% puro, Zorback C-18 4.6x50 mm, 2.5 mL/min, detección a 220nm; 8 min gradiente 0-100% B mantenido a 100%B. Solvente A: 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄. Solvente B: 5 MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.39-3.37 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 4.20 (d, 1H, H= 9.3 Hz), 3.89 (dd, 1H, J=2.2, 11.9 Hz), 3.71 (dd, 1H, J= 5.7, 11.9 Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

Análisis calculado para C₁₉H₂₂O₅ MS Res Bajo [M-H] 329; encontrado 329.

15

Ejemplos 16 hasta 80

Los compuestos de los Ejemplos 16 hasta 80 expuestos en las siguientes Tablas 1 y 2, se prepararon empleando los procedimientos de los Ejemplos 1 a 15 y los Esquemas de reacción 1 a 9 anteriores. Se apreciará que los compuestos en donde A, el cual puede estar ligado a la posición orto, meta o para del anillo arilo unido al glucósido,

159

pueden ser cualquiera de $(CH_2)_n$, O, NH o S, mientras R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 pueden ser cualquiera de los substituyentes como se definen anteriormente, pueden ser preparados empleados los procedimientos de los

5 Ejemplos 1 a 15 y los esquemas de Reacción 1 a 9.

10

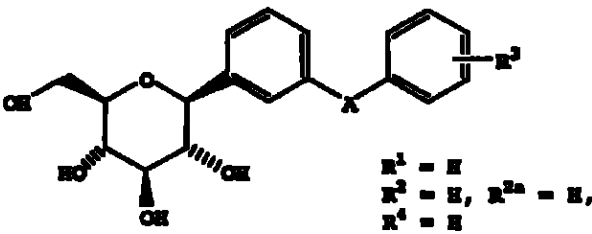
15

20

25

167
160

Tabla 1



Ejemplo	A	R ³	Método de Ejemplo #	LC/MS o MS (M + H) ⁺
16	CH ₂	4-Me	1	345
17	CH ₂	4-OH	1	347
18	CH ₂	3-Me	2	345
19	CH ₂	H	3	331
20	CH ₂	3-OMe	3	361
21	CH ₂	4-CO ₂ Me	3	389
22	CH ₂	3, 4 - (OCH ₂ O)	3	375
23	CH ₂	4-CF ₃	3	399
24	CH ₂	4-NHAc	3	388
25	CH ₂	4-SO ₂ Me	3	409
26	CH ₂	4-Ph	3	407
27	CH ₂	4-NHSO ₂ Ph-4' -Me	3	500
28	CH ₂	4-NHSO ₂ Me	3	424
29	CH ₂	4-CO ₂ H	3	375
30	CH ₂	4-Tiadiazol	3	415
31	CH ₂	4-Tetrazol	3	399
32	CH ₂	4-OCH ₂ Ph-4' -CN	1	462
33	CH ₂	4-OCHF ₂	1	397
34	CH ₂	4-iPr	3	373

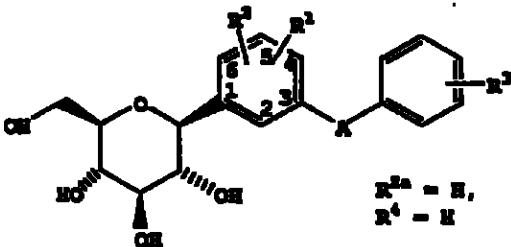
161

5	35	CH ₂	2-iPr -	3	373
	36	CH ₂	4-O-nPr	1	389
	37	CH ₂	4-Tetrazol -2'-Me	3	413
	38	CH ₂	4-Tetrazol -1'-Me	3	413
	39	CH ₂	4-OPh	1	423
	40	CH ₂	4-nPr	1	373
	41	CH ₂	4-nBu	1	387
	42	CH ₂	4-SO ₂ Et	1	423
	43	CH ₂	4-SO ₂ -nPr	1	437
10	44	CH ₂	4-SO ₂ Ph	3	471
	45	CH ₂	4-SOMe	4	393
	46	Enlace	H	15	317
	47	Enlace	3-Me	15	331
	48	Enlace	4-MeO	15	347
15	49	(CH ₂) ₂	H	1	343 (M-H)
	50	(CH ₂) ₂	4-Me	1	357 (M-H)
	51	(CH ₂) ₃	H	1	376 (M+NH ₄)
	52	(CH ₂) ₃	4-Me	1	390 (M+NH ₄)
	53	(CH ₂) ₃	3-Me	1	390 (M+NH ₄)
20	54	Enlace (enlace para)	H	15	317
	55	CH ₂ (enlace orto)	H	1	331
25	56	CH ₂ (enlace orto)	4-Et	1	376 (M+NH ₄)

162

57	O	4-Me	Esquema 8	364 (M+NH4)
58	S	4-Me	Esquema 9	380 (M+NH4)

Tabla 2



Ejemplo	A	R ¹	R ²	R ³	Método de Ejemplo	LC/MS o MS (M + H) ⁺
59	CH ₂	2-Me	H	4-Et	1	371 (M-H)
60	CH ₂	4-Me	H	4-Et	8	371 (M-H)
61	CH ₂	4-Me	H	4-SO ₂ Me	8	445 (M+Na)
62	CH ₂	4-Me	H	4-OH	9	359 (M-H)
63	CH ₂	4-Me	H	4-S(O)Me	10	407 (M+H)
64	CH ₂	4-Me	H	4-F	8	385 (M+NH4)
65	CH ₂	4-Me	H	4-Cl	8	377 (M-H)
66	CH ₂	4-Me	H	4-Me	8	357 (M-H)
67	CH ₂	4-Me	H	H	8	343 (M-H)
68	CH ₂	4-Me	6-Me	4-OMe	1	406 (M+NH4)
69	CH ₂	4-F	H	4-OMe	1	396 (M+NH4)
70	CH ₂	4-Cl	H	4-SOMe	11	427 (M+H)
71	CH ₂	4-Cl	H	4-SO ₂ Me	11	441 (M-H)
72	CH ₂	4-Cl	H	4-OCHF ₂	9	448 (M+NH4)

163

73	CH ₂	4-Et	H	4-OMe	8	406 (M+NH ₄)
74	CH ₂	4-iPr	H	4-OMe	8	420 (M+NH ₄)
75	CH ₂	4-iPr	H	4-SMe	10	417 (M-H)
76	CH ₂	4-iPr	H	4-SO ₂ Me	10	439 (M-H)
77	CH ₂	4,5-OCH ₂ O	H	4-Et	1	403 (M +H)
78	CH ₂	5-Me	H	4-Et	1	390 (M+NH ₄)
79	CH ₂	5-Me	6-Me	4-OMe	1	406 (M+NH ₄)
80	CH ₂	6-Me	H	4-Et	8	395 (M+Na)

5

10

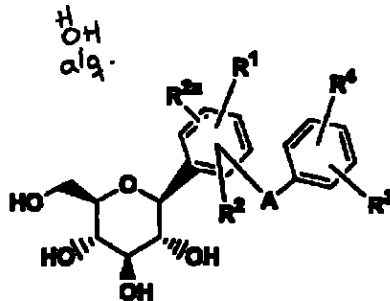
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



10 caracterizado porque

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

20 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, OH, OR^{5a} , Oarilo, OCH_2 arilo, alquilo, cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHCO_2R^{5d}$, $-NHCO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete

25

166
165

elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} y R⁵ⁱ son independientemente alquilo;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

con la condición de que A es (CH₂)_n en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R¹, R² y R^{2a} es OH o OR³, entonces, al menos uno de R¹, R² y R^{2a} es CF₃, OCF₃, ó OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃,

17
168

-OCHF₂, -OCF₃, CH(OR^{5h})R^{6d}, CH(OH)R^{6c}, COR^{6b}, -CN, -CO₂R^{5b}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo.

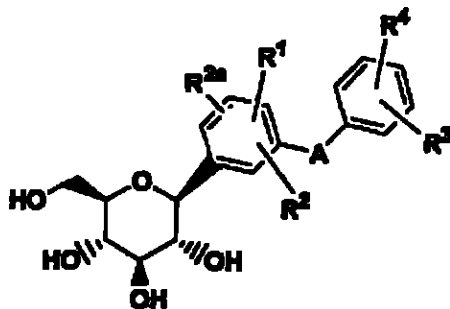
5

2. El compuesto como se define en la reivindicación 1, con la condición de que cuando A es (CH₂)_n, en donde n es 0, 1, 2, ó 3 ó A es 0, y al menos, uno de R¹, R², R^{2a}, R³, y R⁴ es OH o OR⁵, entonces al menos uno de R¹, R² y R^{2a} son CF₃, OCF₃, o OCHF₂ y/o al menos uno de R³ y R⁴ es CF₃, OCHF₂, OCF₃, -CN, -CO₂R^{5b}, CH(OR^{5h})R^{6d}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo o halógeno.

15

3. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

20



25

4. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque A es $(CH_2)_n$.

5 5. El compuesto como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque A es CH_2 ó O ó S.

10 6. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque A es CH_2 ó O ó S;

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente seleccionados a partir de H, alquilo inferior, halógeno, OR^5 , o $OCHF_2$ o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} son H y el otro es alquilo inferior, halógeno, OR^5 o $OCHF_2$;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior, OR^{5a} , $-OCHF_2$, $-SR^{5e}$, OH, $-CO_2R^{5b}$, $-3,4-(OCH_2O)-$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$,

CF_3 , $R^{5c}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-NH-$, $-SOR^{5f}$, SO_2R^{5g} , arilo, $-NHSO_2Arilo$, $-NHSO_2R^{5d}$, CO_2H , tiadiazol, tetrazol, $-CH_2O$ arilo, $-OCF_3$, Oarilo, o H.

25

164
168

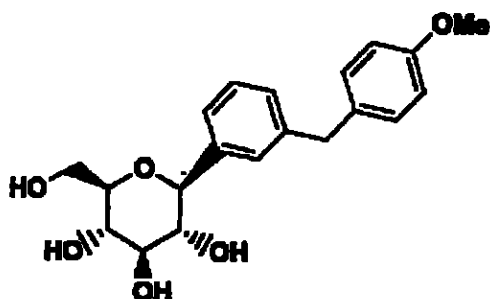
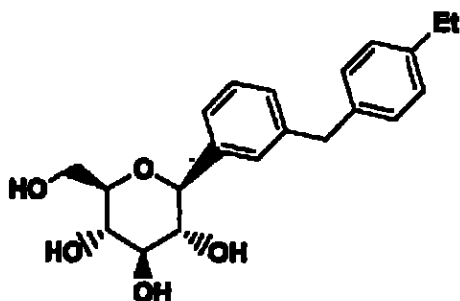
7. El compuesto como se define en la reivindicación 6, caracterizado porque A es CH₂, R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, R² y R^{2a} son cada uno H, R³ es H, R⁴ es alquilo inferior, COR^{6b}, -CH(OH)R^{6c}, -CH(OR^{5h})R^{6d}, R^{5a}O, -OCHF₂, OCF₃, o SR^{5e}.

8. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque A es CH₂, R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y R⁴ es alquilo inferior; R^{5a}O, -OCHF₂, o -SR^{5e}.

9. El compuesto como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque R⁴ es 4-C₂H₅.

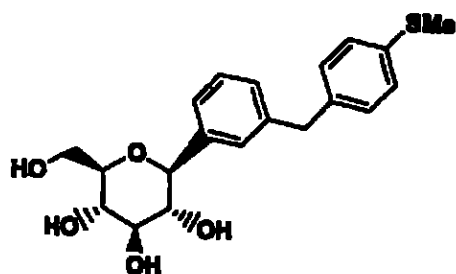
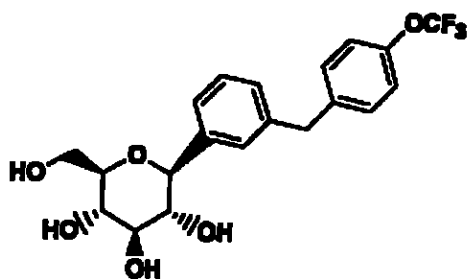
10. El compuesto como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque la estructura

25

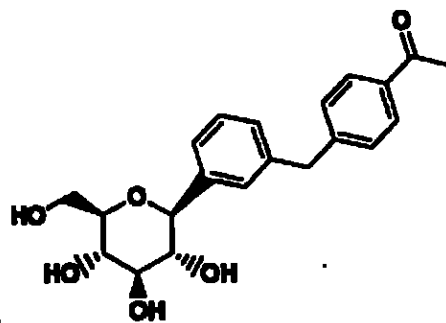
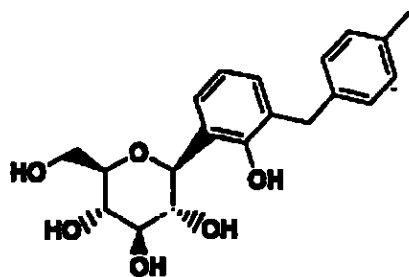


(78)
169

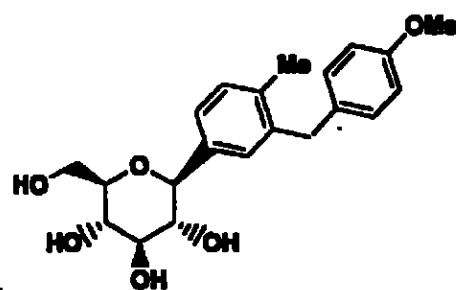
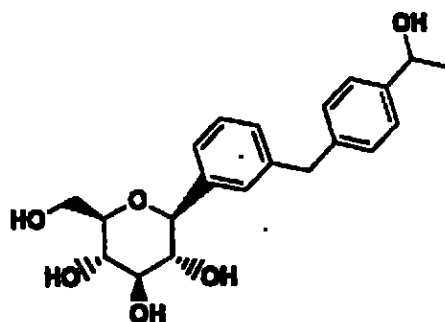
5



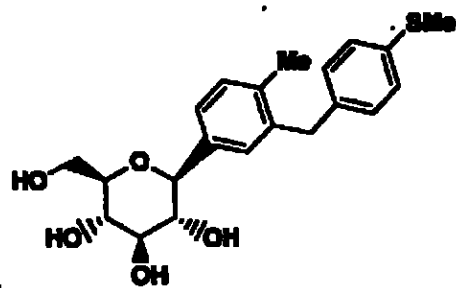
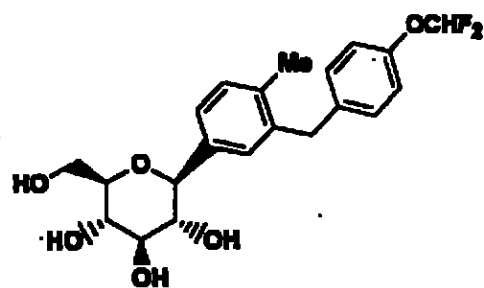
10



15



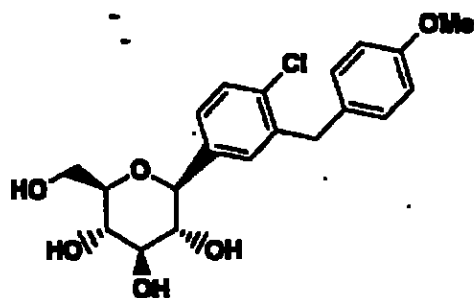
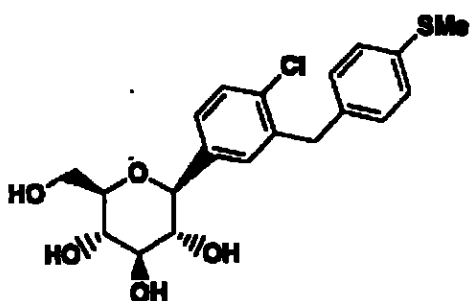
20



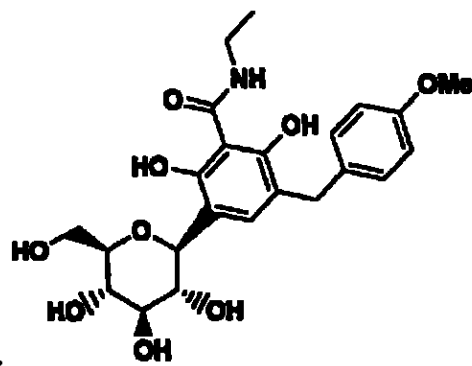
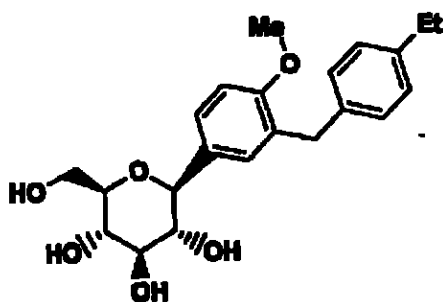
25

~~170~~
170

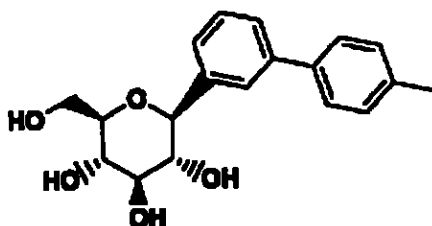
5



10



15

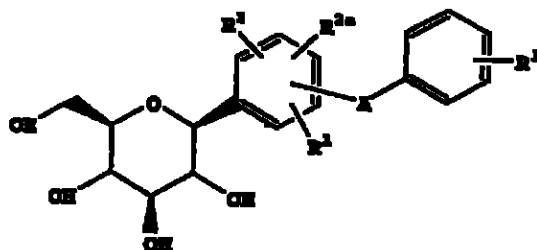


20

11. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura expuesta siguiente:

25

172
171



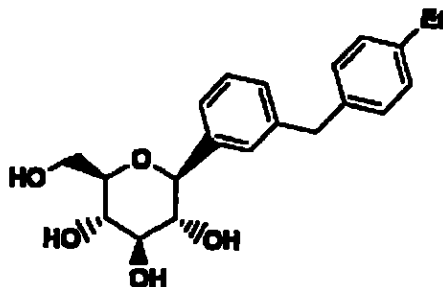
5

en donde A es CH₂ y meta para el glucosido,
 R¹, R² y R^{2a} son cada uno H, y R³ es como sigue: 4-
 Me, 4-OH, 3-Me, H, 3-OMe, 4-CO₂Me, 3,4-(OCH₂O), 4-
 10 CF₃, 4-NHAc, 4-SO₂Me, 4-Ph, 4-NHSO₂Ph-4'-Me, 4-
 NHSO₂Me, 4-CO₂H, 4-tiadiazol, 4-tetrazol, 4-OCH₂Ph-
 4'-CN, 4-OCF₃, 4-isopropilo, 2-isopropilo, 4-O-n-
 propilo, 4-tetrazol-1'-Me, 4-Oph, 4-n-propil, 4-n-
 butil, 4-SO₂Et, 4-SO₂-n-propilo, 4-SO₂Ph, o 4-SOMe.

15

12. El compuesto como se define en la
 reivindicación 1, caracterizado porque tiene la
 estructura

20

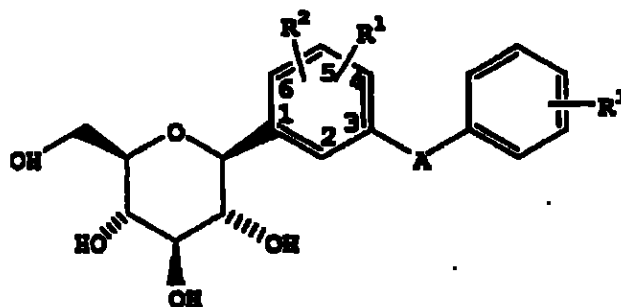


25

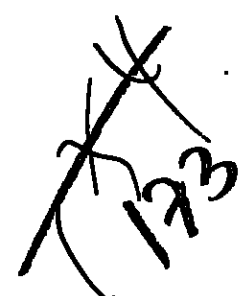
	donde	<u>A:</u>	<u>R³:</u>
		Enlace	H
		Enlace	3-Me
		Enlace	4-MeO
5		(CH ₂) ₂	H
		(CH ₂) ₂	4-Me
		(CH ₂) ₃	H
		(CH ₂) ₃	4-Me
		(CH ₂) ₃	3-Me
10		Enlace (enlace para)	H
		CH ₂ (enlace orto)	H
		CH ₂ (enlace orto)	4-Et
		O	4-Me
		S	4-Me.
15			

13. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:

20



25



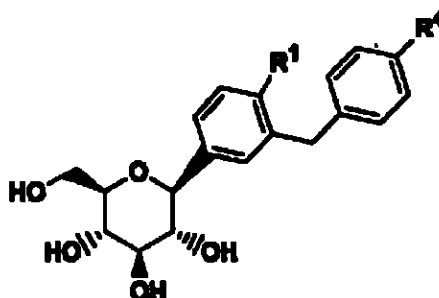
donde

	<u>A:</u>	<u>R¹:</u>	<u>R²:</u>	<u>R³:</u>
5	CH ₂	2-Me	H	4-Et
	CH ₂	4-Me	H	4-Et
	CH ₂	4-Me	H	4-SO ₂ Me
	CH ₂	4-Me	H	4-OH
	CH ₂	4-Me	H	4-S(O)Me
10	CH ₂	4-Me	H	4-F
	CH ₂	4-Me	H	4-Cl
	CH ₂	4-Me	H	4-Me
	CH ₂	4-Me	H	H
	CH ₂	4-Me	6-Me	4-OMe
15	CH ₂	4-F	H	4-OMe
	CH ₂	4-Cl	H	4-SOMe
	CH ₂	4-Cl	H	4-SO ₂ Me
	CH ₂	4-Cl	H	4-OCHF ₂
	CH ₂	4-Et	H	4-OMe
20	CH ₂	4-iPr	H	4-OMe
	CH ₂	4-iPr	H	4-SMe
	CH ₂	4-iPr	H	4-SO ₂ Me
	CH ₂	4,5-OCH ₂ O	H	4-Et
	CH ₂	5-Me	H	4-Et
25	CH ₂	5-Me	6-Me	4-OMe
	CH ₂	6-Me	H	4-Et

~~174~~

14. El compuesto como se define en la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

5



10

15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo, farmacéuticamente aceptable.

15

16. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor SGLT2 como se define en la reivindicación 1 y un agente antidiabético en lugar de un inhibidor SGLT2, un agente para tratar las complicaciones de la diabetes, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un agente antiplaquetas, un agente antiarteroesclerótico, y/o un agente que disminuye los lípidos.

25

175

17. La combinación farmacéutica como se define en la reivindicación 16, caracterizada porque comprende dicho compuesto del inhibidor SGLT2 y un agente antidiabético.

5

18. La combinación como se define en la reivindicación 17, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguadina, una
10 sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista PPAR γ , un agonista doble PPAR α/γ , un inhibidor P2a, un inhibidor DP4, un sensibilizador de la insulina, un péptido-1 (GLP-1) como la glucagona, insulina, un meglitinida, un inhibidor
15 PTP1B, un inhibidor de la fosforilasa glicogeno, y/o un inhibidor de la glucos-6-fosfatasa.

19. La combinación como se define en la
20 reivindicación 18, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamina, glicasida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina,
25 Gl-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645,

YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida,
KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993,
LY315902 y/o NVP-DPP-728A.

5

20. La combinación como se define en la
reivindicación 17, caracterizada porque el compuesto
inhibidor SGLT2 está presente en una relación de
peso al agente antidiabético dentro del rango de
10 aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 300:1.

21. La combinación como se define en la
reivindicación 16, caracterizado porque el agente
15 anti-obesidad es un agonista adrenergico beta 3, un ^{receptor} inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la reingesta?
de serotonina (y dopamina), un compuesto beta
receptor de la tiroides y/o un agente anoréctico.
anorexiantes!

20

22. La combinación como se define en la
reivindicación 21, caracterizada porque el agente
anti-obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677,
L750355, CP331648, sibutramina, topiramato,
25 axoquina, dexamfetamina, fentermina,



fenilpropanolamina y/o mazindol.

23. La combinación como se define en la
5 reivindicación 16, caracterizada porque el agente
que disminuye los lípidos es un inhibidor MTP, un
inhibidor de la reductasa HMG CoA, un inhibidor de
la sintetasa escualeno, un derivado de ácido
fíbrico, un sobre-regulador de la actividad del
10 receptor LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa o un
inhibidor ACAT.

24. La combinación como se define en la
15 reivindicación 23, caracterizada porque el agente
que disminuye los lípidos es pravastatina,
lovastatina, simvastatina, atorvastatina,
cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina,
visastatina, atavastatina, rosuvastatina,
20 fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimiba, TS-
962, MD-700 y/o LY295427.

25. La combinación como se define en la
25 reivindicación 23, caracterizada porque el inhibidor

174
128

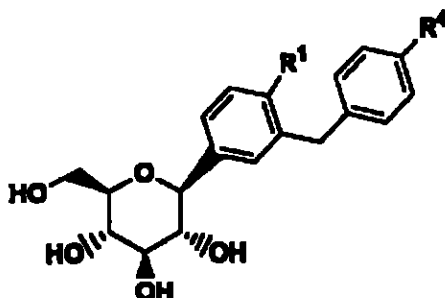
SGLT2 está presente en una relación en peso para el agente que disminuye los lípidos dentro del rango de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 300:1.

5

26. Un método para tratar o retardar la progresión o comienzo de la diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso de curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, arteroesclerosis, hipertensión o para incrementar los niveles de lipoproteína de alta densidad, el cual comprende la administración para las especies de mamíferos en necesidad de un tratamiento una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

27. El método como se define en la reivindicación 26, caracterizado porque el compuesto inhibidor SGLT2 tiene la estructura

179



5

28. Un método para el tratamiento de la

10 diabetes tipo II, caracterizado porque comprende la

administración a especies de mamíferos en necesidad

del tratamiento, de una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto como se define en la

reivindicación 1, sólo o en combinación con otro

15 agente anti-diabético, un agente para el tratamiento

de las complicaciones de la diabetes, un agente

anti-obesidad, un agente antihipertensivo, un agente

antiplaquetas, un agente arteroesclerótico y/o un

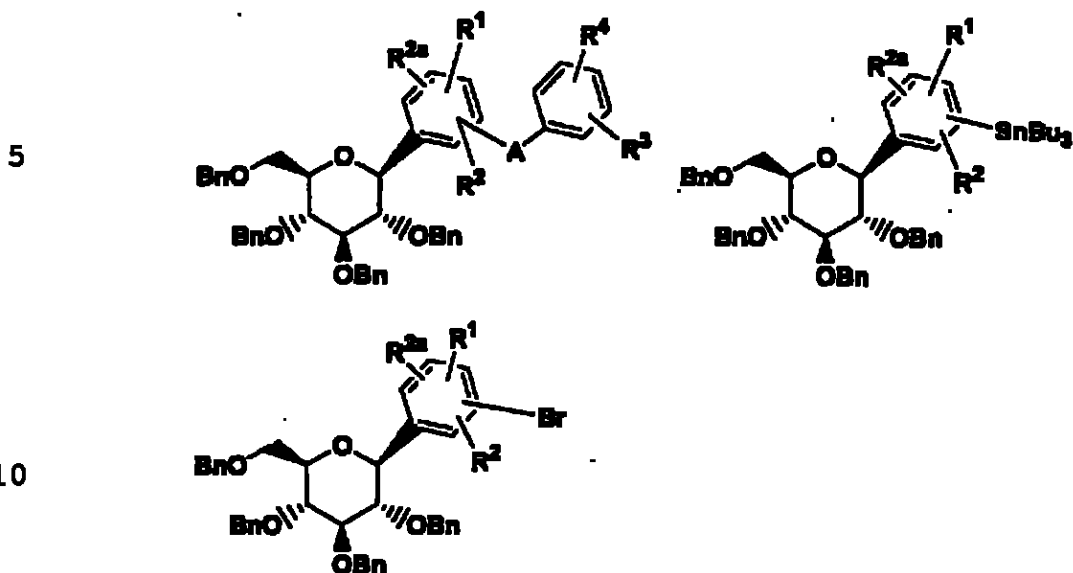
agente hipolipidemico.

20

25

171
180

29. Un compuesto que tiene la estructura



15

caracterizado porque

20 R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{51} o halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos, deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO_2 ;

25

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno,

OH, OR^{5a}, Oarilo, OCH₂arilo, alquilo, cicloalquilo, CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, -CN, -CO₂R^{5b}, -CO₂H, -CONR⁶R^{6a}, -NHCOR^{5c}, -NHSO₂R^{5d}, -NHSO₂arilo, arilo, -SR^{5e}, -SOR^{5f}, -SO₂R^{5g}, -SO₂arilo, o un heterociclo de cinco, seis o siete elementos, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO y/o SO₂, ó R³ y R⁴ junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h} y R⁵ⁱ son independientemente alquilo inferior;

15 R⁶ y R^{6a}, son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R⁶ y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

20

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos

25

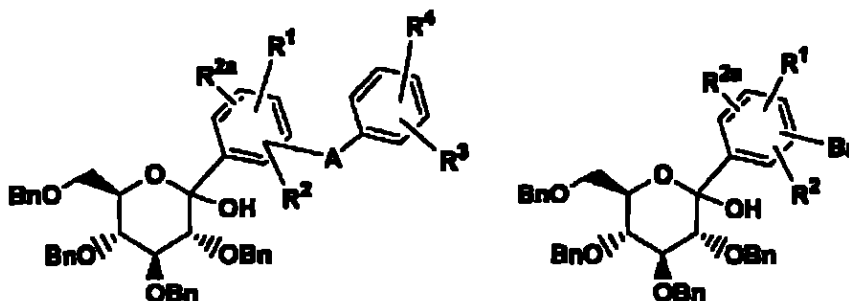
102

los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo, con la condición de que A es $(CH_2)_n$ en donde n es 0, 1, 2 o 3 ó A es O, y al menos, uno de R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 y R^4 es OH o OR^5 ,
 5 entonces, al menos uno de R^1 , R^2 y R^{2a} es CF_3 , OCF_3 , ó $OCHF_2$ y/o al menos uno de R^3 y R^4 es CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $CH(OR^{5h})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NH SO_2R^{5d}$, $-NH SO_2$ arilo, arilo, $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo o halógeno;

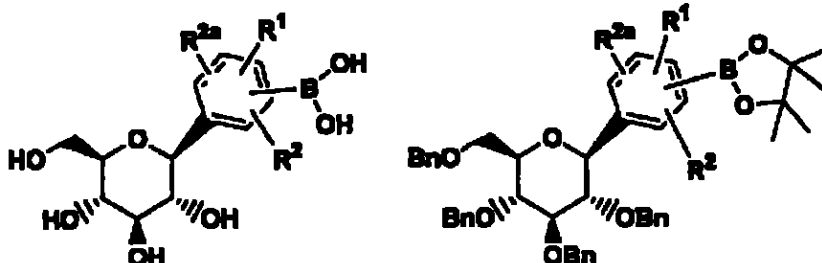
10

o un compuesto de la estructura

15



20



25

alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados, los cuales pueden contener 1 a 4 heteroátomos en el anillo, los cuales son N, O, S, SO, y/o SO₂;

A es O, S, NH o (CH₂)_n en donde n es 0-3, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo, y todos los ésteres de profármacos del mismo.

15

20

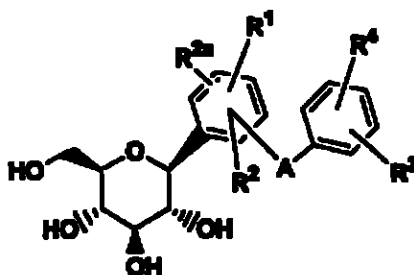
25

12/10/1950

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos que inhiben el
5 SGLT2, que tienen la fórmula

10



en donde

R^1 , R^2 y R^{2a} son independientemente
15 hidrógeno, OH, OR^5 , alquilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} o
halógeno, o dos de R^1 , R^2 y R^{2a} junto con los
carbonos a los cuales están unidos, pueden formar un
carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete
elementos, deseados;

20 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno,
OH, OR^{5a} , arilo, OCH_2 arilo, alquilo inferior,
cicloalquilo, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halógeno, $-CN$, $-$
 CO_2R^{5b} , $-CO_2H$, $-COR^{5b}$, $-CH(OH)R^{5c}$, $-CH(OR^{5h})R^{5d}$, $-$
 $CONR^{5e}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2$ arilo, arilo, $-$
25 SR^{5e} , $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2$ arilo, o un heterociclo de

cinco, seis o siete elementos ó R^3 y R^4 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman un carbociclo o heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados;

5 R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} y R^{5i} son independientemente alquilo inferior;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o cicloalquilo, o R^6 y R^{6a} junto con el nitrógeno al
10 cual están unidos, forman un heterociclo de cinco, seis o siete elementos deseados;

A es O, S, NH o $(CH_2)_n$ en donde n es 0-3.

También se proporciona el tratamiento de la diabetes y padecimientos relacionados empleando una
15 cantidad que inhibe el SGLT2 del compuesto anterior solo o en combinación con otro agente antidiabético u otro agente terapéutico.

20

25

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION X

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción 6 []
- Reivindicaciones 165 []
- Resumen 186 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado 2 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00077040 00000000

Folios: 107

Fecha: Fecha (RR): 2000-10-10 17:33:46

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAR

Dependencia: 000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia